

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. G. Lasch, Prof. Dr. H. J. Dengler

**Das Verhalten der Sauerstoffaufnahme im
hämorrhagischen Schock beim wachen Kaninchen
nach Volumenersatz mit zwei Gelatinepräparaten
(Gelifundol) unterschiedlichen Molekulargewichtes
und unter Volumenersatz bei gleichzeitiger
fibrinolytischer Therapie mit Plasmin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Rosel Schlegel und Hellmut Wolf
aus Stettin aus Gießen

Gießen 1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. G. Lasch, Prof. Dr. H. J. Dengler

**Das Verhalten der Sauerstoffaufnahme im
hämorrhagischen Schock beim wachen Kaninchen
nach Volumenersatz mit zwei Gelatinepräparaten
(Gelifundol) unterschiedlichen Molekulargewichtes
und unter Volumenersatz bei gleichzeitiger
fibrinolytischer Therapie mit Plasmin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Rosel Schlegel und Hellmut Wolf
aus Stettin aus Gießen

Gießen 1972

Aus dem Institut für Chemie und Physik
der Julius-Maximilians-Universität
Erlangen: Prof. Dr. H. Staudinger

Das Verhalten der Polymeren bei
hämorrhagischen Schock beim weißen Kanarienvogel
nach Volumensatz mit zwei Oxydationsstufen
(Gallusdomus) unter verschiedenen Elektrolysebedingungen
und unter Volumensatz mit gleichzeitiger
physiologischer Therapie mit Phosphor



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des hiesigen Universitätsrates
der Julius-Maximilians-Universität

Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. H. Neuhof
Correferent: Prof. Dr. F.X. Sailer

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

II Standardisierung und Quantifizierung der Schädigung im Schock

Methodik

Verwendete Präparate

- 1) Verhalten bei Volumenersatz durch handels-
übliches Gelifundol
- 2) Verhalten bei Volumenersatz durch hochmole-
kulares Gelifundol
- 3) Verhalten bei Volumenersatz durch Gelifundol
bei gleichzeitiger Plasmingabe

III Vergleich und Diskussion

IV Literaturverzeichnis

I Einleitung

Der Prophylaxe und Therapie des hämorrhagischen Schocks mit schnell verfügbaren Volumenersatzmitteln kommt große Bedeutung zu. Es sei nur hingewiesen auf die steigende Zahl der Unfälle im Straßenverkehr, ganz abgesehen von ziviler und militärischer Vorsorge für Katastrophenfälle sowie gynäkologische und intestinale Blutungen.

Als notwendige Kriterien für solche Volumenersatzlösungen gelten: dem Blut ähnliches osmotisches und onkotisches Verhalten, absolute immunologische Verträglichkeit bei jedem Empfänger, unproblematische Eliminierung aus dem Körper und möglichst keine störende pharmakologische Nebenwirkungen. Als differenzierende Kriterien werden betrachtet: vom physiologischen abweichender onkotischer Druck (Plasmaexpander), chemische Struktur des kolloidalen Anteils (Gelatine, Dextran, Albumin) und damit der Herstellungsaufwand, die Lagerungsfähigkeit etc.. Für die Therapie wird besonders die Volumenwirkung und die Verweildauer im Gefäßsystem als Parameter der Effektivität angesehen.

Um genaue Vorstellungen von der Wirkungsweise einer Volumentherapie im hämorrhagischen Schock zu erhalten, muß man relevante Parameter des pathophysiologischen Geschehens im Tierversuch reproduzieren und messen können. Welches sind diese Parameter im Schock?

Was ist Schock?

Der Begriff des Schocks, geprägt 1743 durch LE DRAN, hat bis heute einen weitgehenden Wandel seiner Betrachtungsweise durchgemacht. War ursprünglich die den Organismus treffende Noxe gemeint, so rückte im Laufe der Zeit zunehmend die auf die Noxe folgende typische, oft letale Reaktionsweise des Organismus in den Mittelpunkt der Betrachtung. Das pathogenetische und pathophysiologische Bild des Schockphänomens wurde beträchtlich erweitert durch neue und verbesserte Methoden, insbesondere zur Untersuchung des Kreislaufverhaltens, des Stoffwechsels und des Blutgerinnungssystems. Es bleibt jedoch das Verständnis der den Schock auslösenden Ursache für eine sinnvolle Therapie unbedingt Voraussetzung.

Wenn auch der hämorrhagische Schock von seiner Ursache her als akuter Volumenverlust leicht zu definieren ist, so ist doch bei der Vielfalt der pathophysiologischen Zustandsbilder, die den Namen Schock erhalten haben, eine genaue Definition des Schocks als Reaktion des Organismus nötig:

Nach SCHNEIDER (1963), BUCHBORN (1960), GELIN (1963) und NEUHOF (1970) soll der Schock definiert werden als "eine akute, mehr oder weniger generalisierte unzureichende Durchblutung der Kreislaufperipherie mit den Folgen der Gewebshypoxie und der metabolischen Azidose".

Damit ist schon die Bedeutung der Kreislaufperipherie hervorgehoben, wo der Kreislauf als Transportsystem

die Voraussetzungen für einen adäquaten Zellstoffwechsel schafft; Kapillarstrombahn und Zellstoffwechsel sind hier eng regulativ miteinander verknüpft. Störungen der Mikrozirkulation können zu einer Beeinflussung des Stoffwechsels und Stoffwechselstörungen andererseits zu Veränderungen der Mikrozirkulation führen (MELLANDEK und LEWIS 1963, LUNDGREN und Mitarbeiter 1964, WANG und KATZ 1965, ISSERHARD 1965). Primäre Störungen der Makrozirkulation, wie zum Beispiel eine kritische Senkung des Blutdrucks oder des Herzzeitvolumens, beeinflussen sekundär die Kapillardurchblutung bis hin zur Stase in der Kapillarstrombahn (ZWEIFACH und Mitarbeiter 1944, 52, 58, SAILER 1969), wie umgekehrt aufgrund der anatomischen Besonderheiten der "Endstrombahn" (KROGH 1929, ILLIG 1957, 1961) weite Gebiete des Kapillarbettes von der Durchblutung ausgeschlossen sein können, ohne dass der arterielle Mitteldruck oder das Herzzeitvolumen erniedrigt sind. In diesem Falle erfolgt die Blutzirkulation über AV-Anastomosen (ZWEIFACH und Mitarbeiter 1944, RITTMAYER 1965, BERK und Mitarbeiter 1967, SIEGEL und DEL GUERCIO 1967). Hierin wird sichtbar, wie problematisch es ist, von Parametern der Makrozirkulation auf die Mikrozirkulation zu schließen. Welche Methoden gestatten einen sicheren Einblick in die Mikrozirkulation?

Intravitale kapillarmikroskopische Beobachtungen gestatten nur einen begrenzten Einblick in das Verhal-

ten der Blutzirkulation, stellen einen zumindest lokalen Stress dar und gestatten keine quantitative Aussage über Schockzustand und den weiteren Schockverlauf. Einen besseren Einblick in die Schocksituation gestattet die Erfassung metabolischer Veränderungen der hypoxischen Azidose, wobei sich besonders die Bestimmungen des Blut-pH und der Laktatkonzentration bewährt haben (HUCKABEE 1958, BRODER und WEIL 1964, PERETZ und Mitarbeiter 1964, Mac LEAN 1969, WEIL 1969). Allerdings ist eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration nicht obligatorisch mit einem Schockzustand verbunden (KNUTTGEN 1962, ZBOROWSKA-SLUIJS und DOSSETOR 1967), und außerdem sind Lactatbestimmungen aufwendig und zeitraubend, also daher nicht geeignet für eine fortlaufende exakte Schocküberwachung.

Nach der gegebenen Schockdefinition ist eine unzureichende Mikrozirkulation gleichbedeutend mit einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Gewebe. Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus müsste demnach im Schockgeschehen je nach Ausmaß der Mikrozirkulationsstörung vermindert sein. Die ältere Literatur liefert zum Teil widersprüchliche Befunde über die Veränderung des Sauerstoffverbrauchs beim akuten Blutverlust. Eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs beobachteten LUKJANOW (1864), FINKLER (1875) und WEBER (1865), wohingegen GURBER (1892), SCHLOMOWITZ, RONZONE und SCHLOMOWITZ (1924), GOLLWITZER-MEYER (1928) und

BRUNER und BUTZENGEIGER (1940) eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs sahen. GUYTON und CROWELL konnten 1961 mit einer verfeinerten Methodik eine direkte Beziehung zwischen der Letalität und der Größe der vom Organismus eingegangenen Sauerstoffschuld für den hämorrhagischen Schock des Hundes nachweisen. Mit der kontinuierlichen und direkten Registrierung der Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus bietet sich ein Parameter zur direkten Beurteilung eines Schockverlaufs an, wie wir oben gefordert haben. (NEUHOF) 1970.

Ueber die Methodik, die Reproduzierbarkeit und die Genauigkeit der Methode sowie die Korrelation mit anderen Schockparametern soll im Folgenden berichtet werden.

II Standardisierung und Quantifizierung der Schädigung im hämorrhagischen Schock - das Schockmodell -

Die auslösende Noxe lässt sich beim hämorrhagischen Schock im Tierversuch leicht reproduzieren.

WERLE, COSBY und WIGGERS entwickelten 1942 ein Schockmodell, dessen charakteristisches Merkmal die Senkung des arteriellen Blutdruckes und die Erhaltung der Hypotonie auf begrenzte Zeit durch einen kontrollierten Blutentzug ist. Bei ausreichender Dauer und Tiefe der Hypotonie sterben die Versuchstiere trotz Rückgabe des entzogenen Blutes und vorübergehender Normalisierung des Blutdruckes. Dieses Modell wurde in der Folge von LAMSON und DE TURK (1945), FINE und Mitarbeiter (1952) und anderen technisch modifiziert und vervollkommenet, wobei auch weiterhin die genormte Hypotonie Hauptmerkmal blieb. Untersuchungen an diesem Schockmodell haben leider dazu geführt, dass die kritische Senkung des arteriellen Blutdruckes in ihrer Bedeutung für die Pathogenese des Schocks überbewertet wurde (RUSHMER, VAN LITTERS und FRANKLIN 1962).

Durch die Einführung verfeinerter Messmethoden in die Klinik hat sich auch hier ganz deutlich gezeigt, dass bereits irreversible Schockzustände zu einem Zeitpunkt bestehen können, da der Blutdruck noch im Normbereich liegt (HARKINS 1941, DAVIS 1949, KIRCHNER 1961, FINE 1965, NEUHOF und GLASER 1969).

Wie eingangs schon angedeutet ist der Blutdruck als Kennzeichen der Makrozirkulation nicht unbedingt Kriterium für die Mikrozirkulation und damit für das pathogenetische Geschehen im Schock. Seine Ueberschätzung - besonders als diagnostisches Kriterium - ist für den Patienten gefährlich, weil wertvolle Zeit verschenkt wird, in der eine sinnvolle Therapie vor dem finalen Blutdruckabfall noch erfolgreich sein kann.

Es stellte sich nun die Frage, ob sich mit der kontinuierlichen Messung der Sauerstoffaufnahme des Versuchstieres eine Größe finden ließ, mit der die Schädigung im Schock quantifiziert werden konnte und der Zeitpunkt des Todes der Tiere einigermaßen genau vorherzusagen war. Mit anderen Worten: Ist die Sauerstoffschuld, die der Organismus bis zum Tode eingeht, bei allen Tieren gleich und unter welchen Voraussetzungen kann man überhaupt von einer vergleichbaren Sauerstoffschuld sprechen, wenn die Sauerstoffaufnahme unter Normalbedingungen erheblich streut?

Es sei vorweggenommen, dass es gelang, mit Hilfe der Messung der Sauerstoffaufnahme einen Parameter im hämorrhagischen Schock zu finden, der der nach anderen Methoden gemessenen Schädigung im Schock sehr genau entspricht und darüber hinaus fanden wir in unserem standardisierten tierexperimentellen Modell ein Maß des mittleren bis zum Tode eingegangenen Sauerstoffdefizits, um das der tatsächliche Zeitpunkt des Todes nur um ± 2 Minuten schwankte.

Der Uebersichtlichkeit halber sei nun die Methodik besprochen. Die Probleme der Quantifizierung werden in dem Kapitel Ergebnisse der Vorversuche noch im einzelnen diskutiert werden.

Für die folgenden Untersuchungen wurde ein Schockmodell entwickelt, das unseres Erachtens dem hämorrhagischen Schock entspricht, wie man ihn in der Klinik, z.B. bei intestinalen Blutungen sieht. Innerhalb von 30 Minuten wird dem wachen Versuchstier kontinuierlich Blut bis zu insgesamt 30 ml/kg entzogen, wobei der Blutdruck initial nicht abfällt. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Schockmodellen wird dem Organismus die Möglichkeit belassen, durch periphere Vasokonstriktion die Durchblutung in nicht unmittelbar lebensnotwendigen Organen zu drosseln, um den Druck für die ausreichende Durchblutung von Herz und Gehirn zu gewährleisten (DUESBERG und SCHRODER 1944, BETZ und Mitarbeiter 1966, REULEN 1969). Denn beim hämorrhagischen Schock mit fixierter Hypotonie wird schon mit Beginn der Schockauslösung eine alle Organe, also auch Herz und Gehirn betreffende Minderdurchblutung verursacht (WIGGERS 1950, CORDAY und WILLIAMS 1960). Die Manifestation einer im hämorrhagischen Schock sich entwickelnden Herzinsuffizienz (SCHMIDT und SCHMIER 1965) mag hierdurch begünstigt werden und der häufig bei diesem Schockmodell zu beobachtende frühzeitige Tod der Versuchstiere infolge Atemlähmung dürfte hierin seine

Erklärung finden (SCHMIDT 1969). Die folgenden Versuche wurden am wachen, nicht narkotisierten Tier vorgenommen, um eine medikamentöse Beeinflussung der nervös-reflektorischen Steuerung von Atmung und Kreislauf zu vermeiden (THAUER und WETZLER 1943).

Die Methodik

Spezies

Als Versuchstiere dienten Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von $2,4 \pm 0,27$ kg. Diese Spezies ist hervorragend geeignet für die Durchführung der vorliegenden Untersuchungen und die Präparationen ohne Narkose oder sedative Behandlung. Die Milz des Kaninchens besitzt, im Gegensatz zum Hund, wie beim Menschen keine Speicherfunktion im Sinne eines zusätzlichen Kompensationsmechanismus bei Blutverlust. Es standen Kaninchen gleichen Alters, gleichen Gewichts und gleicher Zucht in ausreichender Zahl zur Verfügung.

Präparative Vorbereitung

Zur Entblutung wurde am Vorabend des Versuchstages dem Versuchstier in Nembutalnarkose (Nembutal = Natrium-Salz der 5-Aethyl-5(1-methylbutyl)-barbitursäure) ein Katheter aus PVC mit einem Innendurchmesser von 1 mm, vom unteren Drittel des linken Oberschenkels aus über die Arteria femoralis bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben.

Die Katheteröffnung war mit einem Nylonmandrin verschlossen. Nach der Wundversorgung wurde der Katheter mit Leukoplast am Oberschenkel befestigt.

Am Versuchstag wurden zur Druckmessung und zur Blutentnahme unter Lokalanästhesie mit 1-2 ml 1%igem Novocain Gefäßkatheter aus PVC durch die Zentralarterien und -venen beider Ohren gelegt. In beide

Arterien wurden die Katheter 1 cm tief eingeschoben. Ueber die linke Ohrvene wurde ein Katheter in den rechten Vorhof und über die rechte Ohrvene ein hierfür speziell entwickelter Katheter bis in den rechten Ventrikel oder die Arteria pulmonalis eingeführt (Abb. 1). Durch die oszillographische Beobachtung der Druckkurven (Abb. 2) wurde die Lage der Katheterenden kontrolliert und am Versuchsende durch Sektion überprüft. Während der Präparation saßen die Tiere in einem speziellen Holzkasten.

Gegenstromprinzip

Um die Katheter ständig durchgängig zu halten, wurden sie mittels einer Infusionsmaschine (UNITA Fa. Braun, Melsungen) bei einer Perfusionsgeschwindigkeit von 0,9 ml/Std./Katheter mit Ringerlösung im Gegenstrom durchspült. Diese geringe Perfusionsgeschwindigkeit wirkte sich nicht auf die Druckmessung aus. Durch das Gegenstromprinzip und das Spülen der Katheter nach der Blutentnahme wurden den Tieren stündlich $11,5 \pm 3,9$ ml Ringerlösung zugeführt.

Vor Beginn des Versuches wurde dem Tier in Kurznarkose mit Epontol eine Rektalsonde zur Temperaturmessung eingeführt.

Beschreibung des Versuchstierkastens

Während des Versuches befand sich das Tier in einem aus rostfreiem Stahl gefertigten Kasten (40 cm lang,

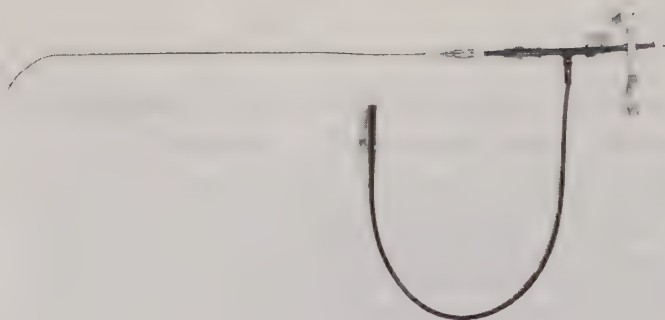


Abb. 1 Vorrichtung zur Katheterisierung des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie beim Kaninchen von der rechten zentralen Ohrvene aus.

- a) Herzkatheter (PVC ; Länge 11 - 14 cm ; Durchmesser: innen 0,6 - außen 1,0 mm)
- b) Einführvorrichtung mit:
- c) Anschlußstück für Druckaufnehmer
- d) Mandrin (Stahldraht - Durchmesser: 0,3 mm)
- e) Abdichtklemme für den Mandrin-Einlaß

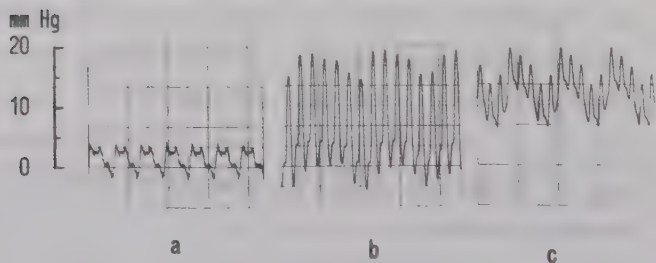


Abb. 2 Druckkurven aus a) dem rechten Vorhof, b) dem rechten Ventrikel und c) der Pulmonalarterie des Kaninchens

12 cm breit, 17 cm hoch). Der Kasten war mit einem Deckel aus Plexiglas luftdicht zu verschließen. In seiner Mitte hatte er eine Öffnung, durch die der Katheter und die Temperatursonde herausgeleitet wurden. An der Vorder- und Hinterseite des Kastens befand sich je eine Öffnung, durch die ein konstanter Luftstrom durch den Kasten aufrechterhalten wurde. Der Kasten wurde durch Wärmeaustauschschlangen über einen Thermostaten auf einer Temperatur von 25° C gehalten. Wie Vorversuche von NEUHOF zeigten, war die Sauerstoff-Aufnahme der Tiere bei dieser Temperatur in Ruhe am niedrigsten. Höhere Temperaturen führten zu Hecheln, niedrigere zu vermehrter Muskelaktivität.

Blutdruckmessung

Der Blutdruck in der Ohrarterie, im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel bzw. in der Arteria pulmonalis wurde über Statham P23-Pressure Transducer und Hellige-Elektromanometer MA 83 gemessen.

Die Herzfrequenz wurde mittels eines Frequenzintegrators (PFM-Dr. Ing. Tönnies) errechnet und fortlaufend registriert.

Die Atemfrequenz wurde aus den Atemschwankungen der Vorhofdruckkurve ausgezählt.

Die Temperaturmessung erfolgte im Rektum über ein Widerstandsthermometer mit zugehöriger Temperatur-

messbrücke (TPM 218005-Hellige/Freiburg).

Mittels eines 6-Kanalschreibers (HE 19-Hellige/Freiburg) wurden alle Messungen registriert.

Messung der Sauerstoffaufnahme

Durch den Versuchstierkasten wurde mit Hilfe einer Membranpumpe und eines Gasflowmeters (Rota/Oerflingen) ein kontinuierlicher Strom atmosphärischer Luft (1,5 l/min.) gesaugt. (Abb. 3). Die Sauerstoffdifferenz (Vol.%) zwischen der frei in den Kasten einströmenden atmosphärischen Luft und der aus dem Kasten abgesaugten Luft wurde mit einem Sauerstoff-Analysator (Doppel-Oxytest-Hartmann und Braun A.G./Ffm.) bestimmt und fortlaufend auf einem 2-Kanal-Kompensationslinienschreiber (B-24-Nikadenki/Tokio) simultan mit der Kurve der CO_2 -Abgabe registriert. Parallel hierzu wurde auf einem zweiten Kompensationslinienschreiber (Micrograph BD5-Kipp u. Zoonen/Delft) die Sauerstoffaufnahme noch einmal registriert. Dabei wurde nun mit Hilfe eines angeschlossenen (modifizierten) Integrators der Abfall der Sauerstoffaufnahme unter einen vorgegebenen Wert während des Versuchs fortlaufend errechnet.

Bestimmung der CO_2 -Abgabe und des respiratorischen Quotienten (RQ)

Die CO_2 -Abgabe wurde bestimmt mit einem CO_2 -Analysator (Uras-M Hartmann u. Braun A.G./Ffm.) in gleicher Anordnung wie die Messung der Sauerstoffaufnahme.

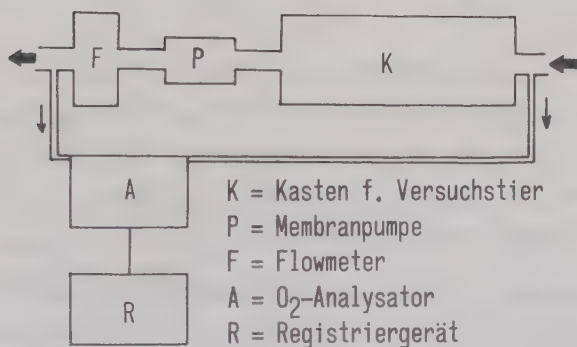


Abb. 3 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur kontinuierlichen Registrierung der Sauerstoffaufnahme von Versuchstieren

Die CO_2 -Abgabe wurde parallel zur Kurve der Sauerstoffaufnahme registriert. Der $\dot{V}_E$ ließ sich aus beiden Kurvenverläufen jederzeit ablesen.

Blutgase und Blut-pH

Der PO_2 , PCO_2 und pH wurden mit Elektroden nach GLEICHMANN und LOBBERS (1960) und mit dem Combitest Mark II (Godard/Siltnoven/Holland) gemessen. Das Blut wurde aus der Ohrarterie und dem rechten Ventrikel bzw. dem rechten Vorhof entnommen. Jede Messung wurde dreifach durchgeführt.

Die arterielle und venöse Sauerstoff-Sättigung wurde mit einem Spectrophotometer (Reflection Oximeter - American Optical Comp./Bedford) gemessen.

Hämatologische Untersuchungen

Der Hämatokrit wurde mit einer Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge (Adams INC./New York) bestimmt. Hämoglobinbestimmungen erfolgten nach der Hämiglobincyanit-Methode (BETKE und SAVELSBERG 1950).

Auslösung des Hämorrhagischen Schocks

Das Versuchstier wurde nach den präparativen Vorbereitungen in den Versuchstierkasten gesetzt und 60 bis 90 Min. lang zur Gewöhnung im steady state belassen. Während dieser Zeit wurden die Sauerstoffaufnahme und die Kreislaufgrößen registriert; lagen sie im Normbereich und zeigten keine starken Schwan-

kungen, wurde der Schock ausgelöst. Dabei wurde das Versuchstier über den Katheter, der über die Arteria femoralis bis zur Aorta führte, entblutet. Es wurde kontinuierlich Blut (1 ml/kg/min) bis zu insgesamt 30 ml/kg entnommen. Auf diese Weise konnte bei 40 von 43 Tieren ($\approx 93 \%$) im weiteren Verlauf ein Schockzustand ausgelöst werden, der der eingangs gegebenen Definition gerecht wurde. Die Sauerstoffaufnahme sank bei zunächst stabilem art. Blutdruck und die Versuchstiere der Kontrollgruppe - ohne therapeutische Maßnahmen - starben schließlich im Vollbild des irreversiblen Schocks (Abb. 4).

A Kontrollgruppe:

11 Kaninchen wurden in der beschriebenen Weise entblutet und ohne weitere therapeutische Maßnahmen bis zum Tode überwacht.

B Therapiegruppen

Wie im folgenden Kapitel über die Ergebnisse der Kontrollgruppe im einzelnen diskutiert werden wird, starben diese Tiere mit einem relativ konstanten Sauerstoff-Defizit von $134 \pm 28 \text{ ml O}_2/\text{kg}$, wenn dieses als Abweichung der aktuellen Sauerstoffaufnahme von einem angenommenen minimalen Bedarf von $9,6 \text{ ml O}_2/\text{kg/min}$. errechnet wurde. Der Zeitpunkt des Todes streute nur um ± 2 Minuten um den Moment, da das erwartete (mittlere) beim Tode erreichte Sauerstoff-Defizit erreicht war. Somit musste dieses so errechnete

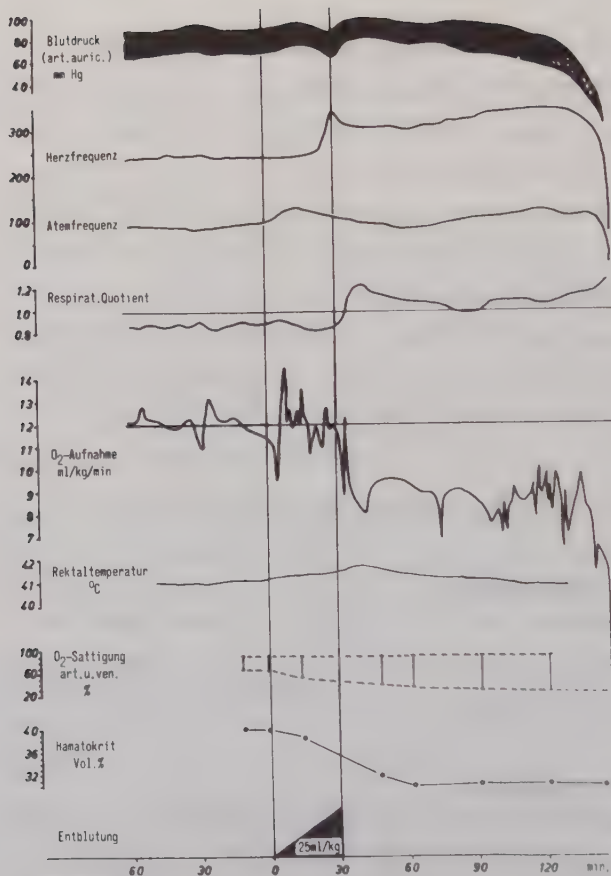


Abb. 4 Hämorrhagischer Schock bei einem nicht narkotisierten Kaninchen. Der Schock wurde ausgelöst durch einen konstanten Blutentzug von insgesamt 25 ml/kg innerhalb 30 Minuten. Der Schockzustand ist gekennzeichnet durch einen Abfall der Sauerstoffaufnahme, wohingegen der arterielle Blutdruck noch längere Zeit im Normbereich liegt.

Sauerstoffdefizit ein sehr genaues Maß der Schädigung im Schock darstellen, ungeachtet der individuell sehr unterschiedlichen Zeit, die der pathophysiologische Ablauf beim einzelnen Versuchstier beanspruchte. Wir setzten nun den Zeitpunkt des Therapiebeginns auf ein Sauerstoffdefizit von 87 ml/kg fest, was 65 % des mittleren bis zum Tode eingegangenen Sauerstoffdefizits entsprach. Dieser Wert wurde vor dem Versuch entsprechend dem Körpergewicht des Versuchstieres in Integratorbits umgerechnet und mit Erreichen dieses Wertes in der fortlaufenden Integration wurde mit der Therapie begonnen.

Es waren drei Therapiegruppen vorgesehen:

1. Volumenersatz durch handelsübliches Gelifundol
2. Volumenersatz durch die hochmolekulare Fraktion des Gelifundols
3. Volumenersatz durch Gelifundol bei gleichzeitiger fibrinolytischer Therapie mit Plasmin.

Die Volumenersatzmittel wurden jeweils in der dem vorher entzogenen Blutvolumen entsprechenden Menge innerhalb von 60 Minuten infundiert.

Bei der dritten Therapiegruppe bekamen die Tiere zusätzlich 15 Minuten nach Infusionsbeginn (mit Gelifundol) 80 E Plasmin pro kg (Lysofibrin "Novo" mit L-Lysin stabilisiertes Plasmin vom Schwein) gelöst in 5 ml Ringer innerhalb von 30 Minuten injiziert. Anschließend wurden dann über die Gegenstromanordnung (im Austausch gegen Ringer-Lösung) 16 E Plasmin

pro kg Körpergewicht und Stunde (= 0,9 ml/h) bis zum Versuchsende infundiert.

Präparate

Als Volumenersatzmittel wurde Oxypolygelatine verwendet, und zwar Gelifundol (Fa. Biotest Ffm.) in der handelsüblichen Form und ein speziell für diese Untersuchungen hergestelltes Präparat, das nur den durch Filtration gewonnenen hochmolekularen Kolloidanteil des Gelifundols enthielt.

Zusammensetzung

	Protein (g/100 ml)	Na ⁺ (mval/l)	Cl ⁻ (mval/l)	pH	Sorbit (mmol/l)
Gelifundol	5,5	130	100	ca.7	70
Gelifundol-HM	4,3	164	166	6,8	--

Beide Lösungen waren dem Blut isoonkotisch.

Die Frage war nun, ob in dem beschriebenen Modell signifikante Unterschiede in der Wirkungsweise zweier so nah verwandter Volumenersatzmittel nachweisbar waren. Zum zweiten sollte geklärt werden, ob eine zusätzliche Fibrinolyse einen über den Volumenersatz hinausgehenden Effekt bei der Wiedereröffnung der Mikrozirkulation bringen könnte.

Ergebnisse

A Kontrollgruppe - hämorrhagischer Schock ohne Volumenersatz

Für diese Gruppe wurde bei 11 Kaninchen die Entblutung vorgenommen, 9 Tiere kamen in den Schock, d.h. die Sauerstoffaufnahme fiel ab und sie starben dann schließlich unter terminalem Blutdruckabfall. 2 Tiere überlebten die Entblutung, ohne mit der Sauerstoffaufnahme oder dem Blutdruck abzusinken. Sie wurden 3 Stunden nach Entblutungsbeginn getötet. Im folgenden wird nur noch von den übrigen 9 Versuchstieren gesprochen.

Die mittlere Sauerstoffaufnahme der wachen Kaninchen im steady state vor der Entblutung lag bei $11,3 \pm 1,5$ ml Sauerstoff pro kg KG und Minute.

Bereits während oder kurz nach der Entblutungsphase (30 min) fiel die Sauerstoffaufnahme unter einen Grenzwert von $9,6$ ml/kg/min ab. Im Mittel 21 ± 14 Minuten nach Beginn des Blutentzuges (Abb. 5). (Die Kriterien, die zur Festlegung dieses Grenzwertes führten, werden im folgenden ausführlich diskutiert.) Der Tod der Tiere erfolgte im Mittel 90 ± 64 Minuten nach Beginn der Entblutung. Entweder sank die Sauerstoffaufnahme kontinuierlich ab, oder sie zeigte Rückbildungstendenz, um aber dann erneut bis zum Tode weiter zu sinken. Tiere, bei denen die Sauerstoffaufnahme stärker gesenkt war, starben früher.

Sauerstoffdefizit

Da der Verlauf der Sauerstoffaufnahme selbst unterschiedlich war, aber eine geringere Senkung der Aufnahme länger toleriert wurde als ein starkes Absinken, lag die Vermutung nahe, dass ein Zeitintegral der Sauerstoffaufnahme unter einen gegebenen Mindestwert als Sauerstoffdefizit eine konstante Größe der Schädigung des Organismus bis zum Tode darstellen könnte. So betrug bei den 9 Tieren der Kontrollgruppe die mittlere Sauerstoffschuld 256 ± 109 ml/kg, wenn man vom mittleren Ruhewert des jeweiligen Tieres aus integrierte. Die Standardabweichung entsprach bei dieser Methode 40 % des Mittelwertes, zuviel um vergleichende Aussagen machen zu können.

Nun beinhaltet aber der Sauerstoffverbrauch wacher Kaninchen in Ruhe eine nicht abzuschätzende Luxuskonsumption, worauf auch die relativ große Streuung der Mittelwerte ($11,3 \pm 1,5$ ml/kg/min) und die erheblichen Schwankungen der Sauerstoffaufnahmekurven (Abb. 5) hindeuten. Auf diesen Umstand läßt sich auch wohl die große statistische Streuung des oben "berechneten" Sauerstoffdefizits zurückführen. Unter der Vorstellung, daß der zur Erhaltung des Lebens notwendige minimale Sauerstoffbedarf sich bei den einzelnen Versuchstieren möglicherweise nicht wesentlich unterscheidet, wurde versuchsweise das Sauerstoffdefizit von mehreren unter dem Ruhewert liegenden Fixwerten aus errechnet (Abb. 6).

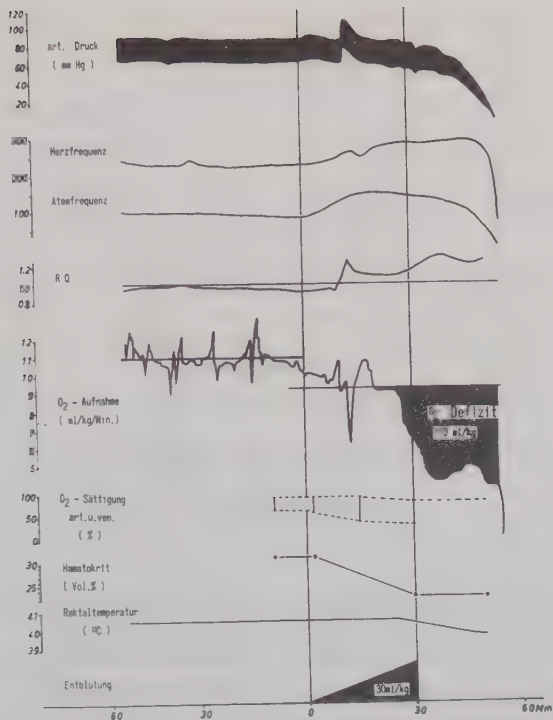


Abb. 5 Hämorrhagischer Schock bei einem nicht narkotisierten Kaninchen. Der Schock wurde ausgelöst durch einen konstanten Blutentzug von insgesamt 30 ml/kg innerhalb 30 Minuten. Das Sauerstoff-Defizit wurde errechnet als Zeit-Integral der Abweichung der aktuellen Sauerstoffaufnahme der Versuchstiere von einem Grenzwert von 9,6 ml/kg/min.

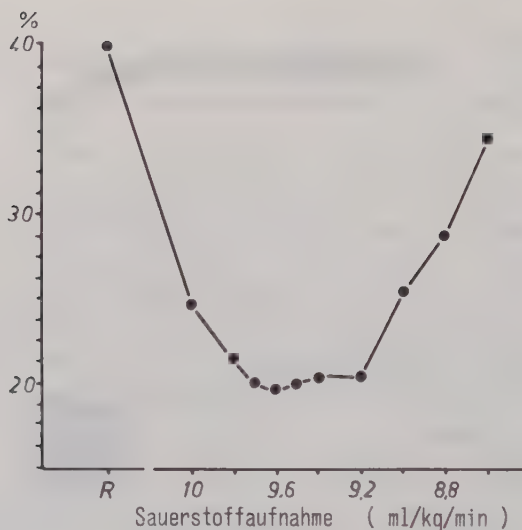


Abb. 6 Hämorrhagischer Schock bei nicht narkotisierten Kaninchen ($n = 9$). Auf der Ordinate ist die Standardabweichung des zum Zeitpunkt des Todes gemessenen Sauerstoff-Defizits in Prozent des Mittelwertes aufgetragen; auf der Abszisse sind die Grenzwerte eingetragen, von denen aus das Sauerstoff-Defizit errechnet wurde. R = mittlere Sauerstoffaufnahme der Versuchstiere vor der Entblutung.

Die Abbildung zeigt, daß die statistische Streuung dann am geringsten ist, wenn zur Bestimmung des Sauerstoff-Defizits ein Grenzwert für die erforderliche Sauerstoffaufnahme von 9,6 ml/kg/min angenommen wird.

Die geringste Streuung der so errechneten Werte ergab sich bei dem Fixwert 9,6 ml/kg, nämlich einem Sauerstoffdefizit von 134 ± 28 ml/kg mit einer Standardabweichung von nur 19,6 % des Mittelwertes (Abb. 6). Diesem scheinbar willkürlich festgelegten Grenzwert einer lebensnotwendigen Sauerstoffaufnahme kommt aber wohl auch eine biologische Bedeutung zu, denn Versuchstiere, deren Sauerstoffaufnahme längere Zeit über diesem Wert (9,6 ml/kg/min) liegt, überleben, während eine längere Senkung unter diesen Grenzwert bei normaler Körpertemperatur immer den Tod zur Folge hat.

Dieses so errechnete Sauerstoffdefizit stellt natürlich eine relative Größe dar und hat seine Bedeutung nur innerhalb des Modells. Es entspricht auch in keiner Weise einer jederzeit einlösbaren Sauerstoffschuld im Sinne der Leistungsphysiologie, da nicht abzuschätzen ist, in welchem Stadium des Schockverlaufs Funktion und Struktur schon irreversibel geschädigt werden und in welchem Ausmaß. Es wird mit fortschreitendem Schockverlauf die Einlösbarkeit der "Sauerstoffschuld" wegen der allgemeinen Schädigung des Gesamtorganismus, vor allem aber auch von Herz und Gehirn, immer weiter in Frage gestellt, so daß schließlich nicht die Größe einer Sauerstoffschuld direkt der limitierende Faktor ist, sondern der Ausfall lebenswichtiger Organe durch multiple sekundäre Noxen. Eine dieser Noxen stellt die hauptsächlich

aus der anaeroben Glycolyse gaspeiste systemische Acidose dar, der auch eine gute Indikatorfunktion für das pathophysiologische Geschehen zukommt (WEIL 1969, RUSH, ROSENBERG, SPENCER 1965). Das Verhältnis von dem nach der beschriebenen Weise errechneten Sauerstoffdefizit zum zentralvenösen pH ist linear und hochsignifikant korreliert ($p < 0,001$) (NEUMOF, Abb. 7).

Ueberlebenszeit und Sauerstoffdefizit

Die durchschnittliche Dauer vom Entblutungsbeginn bis zum Exitus betrug 90 ± 04 Minuten. Mit zunehmendem Sauerstoffdefizit verkleinerte sich der Schwankungsbereich der noch zu erwartenden Ueberlebenszeit bis auf ± 2 Minuten Streuung um den Zeitpunkt, an dem das mittlere bis zum Tode eingegangene Sauerstoffdefizit von 138 ml/kg erreicht wurde bzw. worden wäre (Abb. 8).

Das Sauerstoffdefizit, auf die beschriebene Weise fortlaufend berechnet und registriert, stellte somit den empfindlichsten unter den gemessenen Parametern für die schockbedingte Schädigung des Organismus dar, als relativ konstante, reproduzierbare Größe im Schockmodell.

Um nun mit der Therapie bei möglichst gleichem Schädigungsgrad einzusetzen, wurde ein Zeitpunkt gewählt, an dem einerseits das Schockgeschehen schon weiter fortgeschritten war, andererseits die Tiere mit

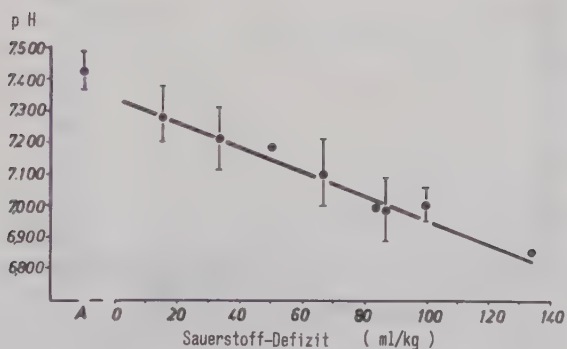


Abb. 7 Veränderung des zentral-venösen pH in Abhängigkeit vom Sauerstoff-Defizit der Versuchstiere im hämorrhagischen Schock. ($r = -0,7605$; $p = 0,001$; $n = 31$). Eine Zunahme des Sauerstoff-Defizits um 1 ml/kg entspricht einem Abfall des pH um 0,003. A = mittlerer Ausgangswert vor der Entblutung.

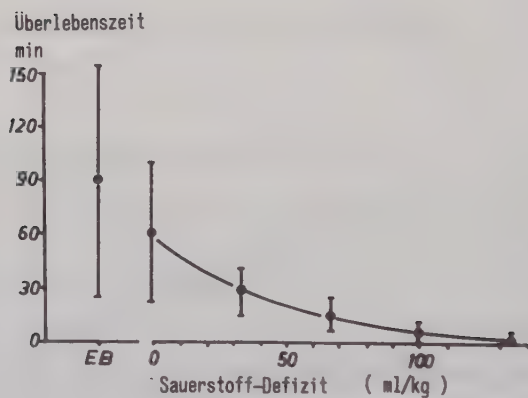


Abb. 8 Überlebenszeit und deren statistische Streuung bei Entblutungsbeginn (EB) und in Korrelation zum zunehmenden Sauerstoffdefizit.

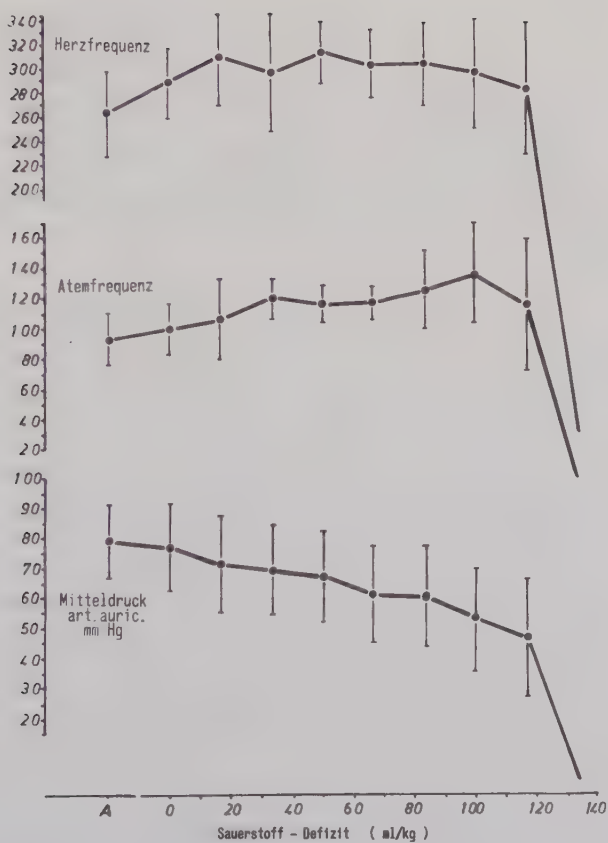


Abb. 9 Herzfrequenz, Atemfrequenz und arterieller Mitteldruck in Beziehung zum Sauerstoff - Defizit beim hämorrhagischen Schock des wachen Kaninchens (Kontrollgruppe)

größter Wahrscheinlichkeit noch alle lebten und der terminale Abfall der Herz- und Atemfrequenz (Abb. 9) noch nicht eingetreten war. Wir setzten als Therapiebeginn den Moment fest, da 65 % der mittleren bis zum Tode eingegangenen Schuld erreicht wurde. Das sind 87 ml Sauerstoffdefizit pro kg KG.

B Therapiegruppen

1) Volumenersatz mit Gelifundol (s. auch Abb. 13)

Insgesamt waren 9 Versuchstiere für diese Therapiegruppe vorgesehen, eines starb vor Therapiebeginn, drei überlebten diesen Zeitpunkt nur um 10, 12 bzw. 25 Minuten. Die übrigen fünf Tiere haben das Therapieende d.h. den vollen Volumenersatz erlebt. Vier dieser Tiere starben in der Zeit von gut 2 1/2 bis knapp 9 Stunden nach dem Therapiebeginn. Ein Versuchstier wurde etwa 3 Stunden nach Reinfusionsbeginn unter dem Bilde der völligen Restitution getötet. Dieses Tier hatte als erstes der Versuchsreihe, allerdings als einziges, noch einen anderen Therapiemodus erfahren: Therapiebeginn bei 50 % der erwarteten tödlichen Schuld und Reinfusion des gesamten Ersatzvolumens in 30 Minuten. Bei den übrigen Tieren betrug das tatsächlich eingegangene Sauerstoffdefizit bei Therapiebeginn $65,3 \pm 0,5$ % des erwarteten tödlichen Wertes.

a) Verhalten der Sauerstoffaufnahme unter der Volumensubstitution:

Die Sauerstoffaufnahme zu Beginn der Therapie lag bei $6,4 \pm 1,1$ ml/kg/min. Unmittelbar nach Beginn der Volumensubstitution (ca. 2 Minuten) begann die Sauerstoffaufnahme deutlich zu steigen und zwar in den ersten 20 Minuten der Therapie annähernd linear

mit einer Zunahme um durchschnittlich $0,22 \text{ ml/kg/min.}$ 30 Minuten nach Infusionsbeginn lag die Sauerstoffaufnahme des Kollektivs bei $11,1 \pm 0,7 \text{ ml/kg/min.}$, also schon wieder fast beim Ausgangswert vor Entblutungsbeginn ($11,6 \pm 1,2 \text{ ml/kg/min.}$). Dieser Wert wurde nun bis zum Ende der Infusion 60 Minuten nach deren Beginn beibehalten ($11,2 \pm 1,2 \text{ ml/kg/min.}$). Danach sank die Sauerstoffaufnahme der Versuchstiere in individuell wechselndem Maße ganz allmählich wieder bis zum Tode hin ab. Der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks, der arteriellen Amplitude und der Pulsfrequenz ist in Abb. 10 dargestellt. Das Verhalten dieser Werte ist weniger spezifisch und auch beim einzelnen Tier größeren Schwankungen unterworfen. Wir konnten allerdings beobachten, daß bei einem arteriellen Mitteldruck von weniger als 40 mm Hg im akuten Schock der Tod des Versuchstieres unmittelbar bevorstand und ein Volumenersatz dann keine Wende brachte.

Das Verhalten der Amplituden ist im Vergleich zur Plasmingruppe interessant; dort ist sie nach Plasmingabe deutlich erhöht.

Der Druck im rechten Ventrikel gibt wenig Aufschluß über den Schock- und Therapieverlauf im allgemeinen. Er steigt zwar geringfügig im Schock ($2-5 \text{ mm Hg}$) und bleibt auch während und nach der Therapie erhöht, doch ist eine auffallende Zunahme immer nur für den speziellen Fall ein empfindlicher Indikator für eine

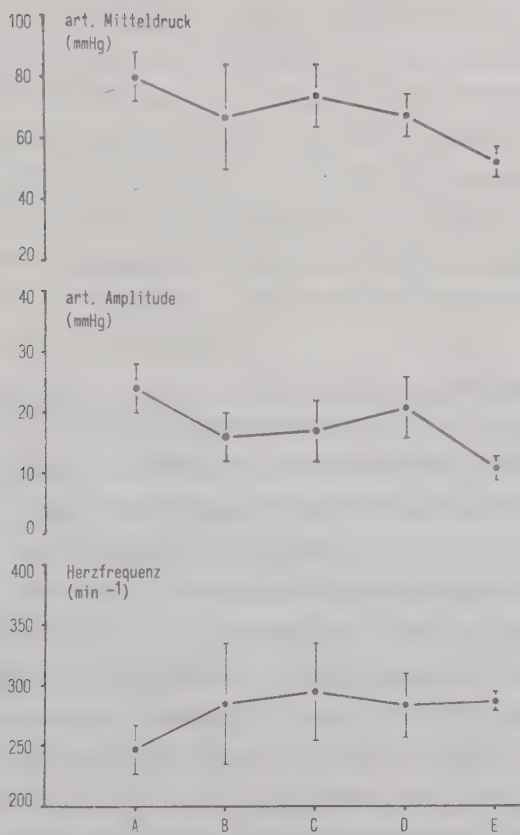


Abb. 10 Mittelwerte und Standardabweichung des arteriellen Mitteldrucks, der arteriellen Amplitude und der Herzfrequenz der Therapiegruppe mit Gelifundol.

A = Ruhe
 B = Entblutungsende
 C = Therapiebeginn
 D = Therapieende
 E = 2 Stunden nach Therapieende

Volumenüberlastung während der Infusion.

Für den Druckverlauf im rechten Vorhof ist der Abfall während des Volumenmangels charakteristisch (von $0,5 \pm 1,2$ mm Hg auf $-3 \pm 1,4$ mm Hg vor Therapiebeginn). Nach 15 Minuten Therapie lagen die gemessenen Werte bei $1,2 \pm 4,6$ mm Hg, pendelten dann auf Werte um 0 ein und fielen nach Therapieende wieder auf negative Werte ab (2 Std. nach R-Ende; $-1,3 \pm 1,8$)

Atemfrequenz

Die Werte der Atemfrequenz streuen stark; sie nehmen während des Schocks bis zum Therapiebeginn um ca. 30 % zu, bleiben während der Therapie nur wenig gegenüber den Ruhewerten erhöht und gehen dann nach dieser relativ kurzen Phase etwa 2 Stunden nach Therapieende auf sehr hohe Werte (60 % über Ausgangswert). Im Zusammenhang mit dem ausgeprägten Lungenödem, das wir bei allen Tieren dieser Gruppe nach diesem Stadium autopsisch fanden, sind wohl die atemabhängigen hohen Druckschwankungen im rechten Vorhof zu sehen. Sie erreichten dann eine Amplitude von über 10 mm Hg, Zeichen einer ausgeprägten Dyspnoe.

Die Temperaturkurve steigt während der Entblutungsphase leicht an (im Mittel um $0,15^{\circ}$ Celsius) und sinkt dann, besonders während der hypothermen Infusion, bis zum Tode weiter ab (2 Std. nach Th.-Ende $-3,2^{\circ}$ C gegenüber dem Ausgangswert).

Die Hämatokrit-Werte nehmen schon unter der Entblutung ab als Ausdruck der physiologischen Hämodilution (von $37,5 \pm 4$ Vol.% in Ruhe bis auf $25,5 \pm 5,5$ Vol.% bei Therapiebeginn). Unter der Infusion sinken dann die Werte bis auf $15,5 \pm 3$ Vol.%, steigen danach aber im Durchschnitt um 2 Vol%/Std. wieder an; dies ist Zeichen eines Flüssigkeitsverlustes aus dem Gefäßsystem und deckt sich mit dem autoptischen Befund seröser Ergüsse im Pericard und Peritoneum sowie dem des Lungenödems.

Die Hämoglobinwerte laufen dem Hämatokrit parallel.

Die Kurve der arteriellen Sauerstoffdrucke steigt besonders in der Phase des Volumenmangels. Sie steigt aber kontinuierlich bis zum Ende der Therapie von 82 ± 12 in Ruhe über 90 ± 22 bei Therapiebeginn auf 104 ± 4 mmHg bei Therapieende und bleibt auch nachher etwa bei diesem Wert stehen. Auf der venösen Seite spiegelt die PO_2 -Kurve sehr deutlich das pathologische Geschehen; Wegen der Hypozirkulation im Schock nimmt die Sauerstoffausschöpfung stark zu, um unter dem Volumenersatz jedoch wieder deutlich zurückzugehen. In Ruhe lag der PO_2 -venös bei 41 ± 5 mmHg, erreicht ein Maximum zwischen Entblutungs-ende und Therapiebeginn mit 25 ± 5 , liegt nach der Therapie bei 28 ± 4 mm Hg. Setzt man nun diese Werte in Beziehung zum jeweiligen pH-Wert, verschiebt sich das Bild etwas: Die nach BARTELS auf pH 7,4 korri-

gierten PO_2 -Werte zeigen arteriell einen Anstieg während der Entblutung, sodann ein deutliches Absinken unter der Therapie und anschließend einen leichten Wiederanstieg.

Auf der venösen Seite liegt die maximale Ausschöpfung dann eindeutig bei Therapiebeginn, also zum Zeitpunkt der stärksten Schädigung im Schock.

Diese so korrigierten PO_2 -Werte haben wir mit Hilfe eines Nomogramms von BARTHELS umgerechnet in Sauerstoffsättigung des Blutes und haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Hb-Wertes sowie der Sauerstoffaufnahme die avD und das HZV errechnet.

Die avD erhöht sich bis zum Therapiebeginn auf 200 - 300 % des Ausgangswertes, erreicht bei Therapieende Werte zwischen 60 und 100 % und sinkt im Ganzen weiter ab.

Das HZV nimmt in der Phase des Schocks stark ab (bei Therapiebeginn 15 - 30 % des Ausgangswertes) erreicht dann bis zum Infusionsende 90 bis 150 % und fällt dann allerdings bei allen Tieren dieser Gruppe stark ab.

Der CO_2 -Druck nimmt auf der arteriellen Seite während des Schocks leicht ab (eine signifikante Korrelation zur Atemfrequenz ist nicht vorhanden; $r = -0,306$) erreicht mit Infusionsende wieder seinen Ausgangswert um dann zum Tode hin wieder abzusinken.

Auf der venösen Seite steigt der CO_2 -Druck im Schock an (von 24 ± 4 mm Hg in Ruhe auf 38 ± 16 bei Therapie-

beginn) und normalisiert sich unter der Therapie wieder annähernd.

Die pH-Werte sinken venös eher ab als arteriell (Abb. 13). Ist der pH-Wert während des nicht therapierten Schockverlaufes (Kontrollgruppe) dem errechneten Sauerstoffdefizit streng korreliert, wird diese Korrelation unter der Therapie natürlich durchbrochen. Denn der pH-Wert steigt nicht mit der Sauerstoffaufnahme wieder an, sondern es scheint, daß durch die Wiedereröffnung der Kreislaupерipherie saure Metaboliten erst richtig ausgeschwemmt werden und damit die lokale Azidose über das gesamte System gebracht wird. Leider können wir keine schlüssigen Aussagen über dieses Phänomen machen, da aus technischen Gründen die erste pH-Messung erst wieder 30 min nach Therapiebeginn vorgenommen werden konnte und in der besprochenen Therapiegruppe nur bei zwei Tieren aus Wertepaar unmittelbar vor Therapiebeginn und eine halbe Stunde später vorliegt. In einem Fall sank der pH-Wert (arteriell von 7,216 vor Therapiebeginn auf 7,133 30 min später und venös von 7,089 auf 7,060 zu denselben Zeitpunkten) im anderen Fall war er leicht gestiegen (art. von 7,172 auf 7,205 und venös von 7,055 auf 7,118). Im Vergleich dazu war die Sauerstoffaufnahme der gleichen Tiere a) von 4,2 auf 10,9 ml/kg/min und b) von 5,8 auf 12,2 ml/kg/min in eben diesem Zeitraum gestiegen. Um genauen Aufschluss über das Ausmaß der zusätzlichen systemi-

schen Azidose während der Wiedereröffnung der Kreislaufperipherie zu erhalten, müsste man beide Parameter (Sauerstoffaufnahme und pH-Wert) fortlaufend parallel messen, was bei unserem Versuchsaufbau leider nicht möglich war.

Bei allen Tieren dieser Gruppe (mit Ausnahme des ersten, nach anderem Modus früher und schneller therapierten) haben wir eine Normalisierung des pH-Wertes auf der venösen Seite nicht beobachten können.

2) Volumenersatz mit Gelifundol-HM
(s. auch Abb. 14)

Auch für diese Therapiegruppe waren 9 Tiere vorgesehen. Eines zeigte nach Entblutung keinen wesentlichen Rückgang der Sauerstoffaufnahme, auch nicht nach einer zusätzlichen Entblutung weiterer 5 ml/kg und wurde daher etwa nach 2 Std. getötet, ohne ein typisches Zeichen des Schocks gezeigt zu haben. Drei Tiere überlebten den Therapiebeginn nur um 4, 25 und 41 min. Ein Tier starb direkt bei Therapieende, ein weiteres genau eine Stunde danach (jeweils unter der Entnahme einer Blutprobe). Die drei restlichen Versuchstiere überlebten den Therapiebeginn um über 14, über 17 und fast 19 Stunden. Die tatsächlich eingegangene Schuld bis Therapiebeginn betrug $65 \pm 1,3 \%$ der erwarteten tödlichen Schuld. Die Sauerstoffaufnahme lag unmittelbar vor Therapiebeginn bei $6,4 \pm 0,9$ ml/kg/min. Unter der Therapie betrug die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs während der ersten 20 Minuten im Mittel 0,10 ml/kg/min wenn man nur die Tiere berücksichtigt, die den vollen Volumenersatz erlebt haben (im Vergleich dazu: 0,22 ml/kg/min bei der ersten Therapiegruppe mit Gelifundol). 30 min nach Therapiebeginn lag die Sauerstoffaufnahme bei $9,0 \pm 1,5$ ml/kg/min und blieb dann bis Ende der Therapie (nach 60 min) etwa gleich: $8,6 \pm 1,8$ ml/kg/min. Der Ausgangswert in Ruhe von $11,8 \pm 1,1$ wurde in keinem Falle wieder erreicht.

Jedoch blieb die Sauerstoffaufnahme auch nach Ende der Therapie lange Zeit unverändert und sank erst Stunden später ungefähr parallel zur Körpertemperatur. Der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes, der arteriellen Amplitude und der Pulsfrequenz ist in Abb. 11 dargestellt. Für diese Werte gilt auch hier, dass ihr Verlauf schon beim einzelnen Tier grösseren Schwankungen unterworfen ist und wenig spezifisch dem pathologischen Geschehen folgt.

Der Druck im rechten Ventrikel zeigte bei diesem Kollektiv einen einheitlicheren Verlauf als bei den anderen Gruppen: nach geringem Ansteigen unter der Entblutung fällt der Druck um 6 mm Hg bis Therapiebeginn, um dann unter der Infusion allmählich wieder bis zum Ruhewert zu steigen. Bald nach Infusionsende allerdings wird der niedrige Wert zu Therapiebeginn annähernd wieder erreicht. Die Absolutwerte haben wegen der ungenauen O-Sichtung keine größere Aussagekraft.

Die Druckverhältnisse im rechten Vorhof verlaufen zunächst wie bei der Gelifundolgruppe, dann kommt jedoch unter der Therapie der Wiederanstieg des Druckes langsamer: er bleibt noch bis zur Hälfte der Infusion konstant und steigt erst gegen Therapieende bis über den Ruhewert an. Eine halbe Stunde nach Therapieende wird der Ruhewert wieder erreicht und bis zum Tode beibehalten.

Der Verlauf der Atemfrequenz unterscheidet sich nicht

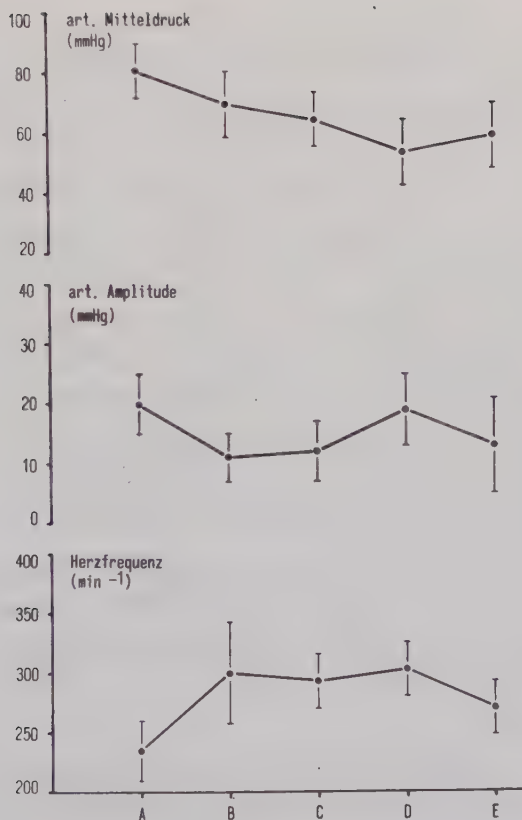


Abb. 11 Mittelwerte und Standardabweichung des arteriellen Mitteldrucks, der arteriellen Amplitude und der Herzfrequenz der Therapiegruppe mit der hochmolekularen Fraktion des Gelifundol.

A = Ruhe

B = Entblutungsende

C = Therapiebeginn

D = Therapieende

E = 2 Stunden nach Therapieende

von den Befunden der anderen Therapiegruppen und ist im vorhergehenden Kapitel dargestellt.

Die Temperaturkurve unterscheidet sich zunächst auch nicht von den anderen Gruppen, jedoch kommt es bei der langen Ueberlebenszeit zu einem leichten Wiederanstieg der zunächst stark abgefallenen Temperatur und vor dem späten Tode werden sehr niedrige Werte erreicht (um 37°C).

Die Hämatokritwerte verliefen bis zum Ende der Therapie ebenso wie bei der 1. Therapiegruppe. Eine Stunde nach Therapieende lag dann der HK um 1 Vol.% höher (Gelifundol 2 Vol.%), stieg dann aber nicht mehr weiter an, im Gegensatz zu der Gelifundolgruppe (2 Vol.% pro Stunde). Bei der Sektion wurden dementsprechend auch keine Ergüsse im Pericard und Peritoneum beobachtet, ebensowenig ausgeprägte Lungenöedeme. Der Hämoglobinwert läuft dem HK auch hier streng parallel.

Die arteriellen und venösen Sauerstoffdrucke verhielten sich im Prinzip ebenso wie bei der Gelifundolgruppe.

Zur Berechnung der a-v-Differenz und des Herzzeitvolumens lagen bei dieser Gruppe leider nicht sehr viele Werte vor, so dass wir nur in einem Falle den Verlauf des HZV vollständig belegen können (vgl. Abb. 14 ganz unten). Hier wird der Ausgangswert des HZV nach Ende der Therapie nur gering überschritten, dieser Wert dann aber über mindestens 2 Stunden unverändert

beibehalten, was bei allen anderen Tieren der beiden übrigen Gruppen (Gelifundol 4 Fälle, Gelifundol und Plasmin 3 Fälle) nie beobachtet wurde. Bei diesen Tieren sank das HZV nach der Therapie vom überhöhten Wert rasch wieder ab.

Die PCO₂-Werte scheinen in der akuten Phase ähnlichen Schwankungen zu unterliegen, wie bei den anderen Gruppen, doch liegen wegen technischer Schwierigkeiten mit der CO₂-Elektrode nicht genügend Werte vor um verbindliche Aussagen machen zu können. Bei dem einzigen durchgehend gemessenen Fall jedoch bleibt der arterielle PCO₂ auch nach Ende der Therapie konstant, während bei den Gelifundoltieren mit beginnendem Lungenödem und Hyperventilation dieser Wert bald abnahm, was noch ausgeprägter bei der 3. Therapiegruppe (Gelifundol und Plasmin) zu sehen war.

pH-Werte

Eine rasche Normalisierung der Azidose ist nicht zu erwarten, wie schon im vorhergehenden Kapitel diskutiert wurde. Bei denjenigen 3 Tieren dieser Gruppe, die mehr als 12 Stunden überlebt haben, liess sich folgendes beobachten: das mit der relativ kürzesten Ueberlebenszeit (14 Stunden) hatte vorher einen langen protrahierten Schockverlauf mit einem arteriellen pH-Abfall von 7,5 auf 7,2 vor Therapiebeginn. Bis Infusionsende hatte sich dieses Tier auf der arteriellen Seite wieder normalisiert mit einem pH

von 7,45. Die beiden restlichen Tiere waren zum Ende der Therapie arteriell noch ausgesprochen sauer (7,2 bzw. 7,21) nach 2 Stunden wurden bei dem ersten dann 7,34 und nach 4 Stunden bei dem zweiten Tier 7,41 gemessen. Im venösen Blut, also vor der respiratorischen Kompensation war bei dem einen Tier der pH-Wert von 7,23 bei Infusionsende auf 7,27 zwei Stunden später gekommen. Beim anderen erfolgte der Anstieg in 4 Stunden von 7,14 auf 7,35. Spätere Kontrollen liegen leider nicht vor.

3) Therapiegruppe: Volumenersatz mit Gelifundol bei gleichzeitiger fibrinolytischer Therapie mit Plasmin.

(s. auch Abb. 15)

Um ein Bild über die Wirkungen dieser Therapieform zu gewinnen, benötigen wir 15 Versuche. 6 Tiere sind vor dem Therapiebeginn gestorben. Wir hatten zunächst vorgesehen, die Fibrinolyse gleichzeitig mit dem Volumenersatz zu beginnen. Von dieser Untergruppe überlebten 4 Tiere den Therapiebeginn um 3, 14, 15 und 16 Minuten, die restlichen 6 Tiere starben unmittelbar mit Beginn der Therapie. Wir änderten daher den Therapiemodus und gaben zunächst 15 Minuten nur Volumen, um erst dann mit der Fibrinolyse zu beginnen. Von den 5 so therapierten Tieren erlebten 2 die Therapie nicht völlig (Tod 47 bzw. 50 Minuten nach Beginn der Therapie), die restlichen 3 Tiere starben ungefähr 2 1/2, 3 1/2 und 4 1/2 Std. nach Therapiebeginn.

Das tatsächlich eingegangene Defizit bis Therapiebeginn betrug bei allen therapierten Tieren dieser Gruppe im Mittel $65,4 \pm 0,5$ % des erwarteten tödlichen Sauerstoffdefizits.

Die Sauerstoffaufnahme unmittelbar vor Therapiebeginn betrug bei 9 Tieren (diejenigen, welche die Therapie wenigstens 3 Minuten erlebt haben) $6,5 \pm 1,1$ ml/kg/min. Betrachten wir zunächst die ersten 4 Tiere, die sofort eine fibrinolytische Therapie mit Volumenzugabe erfahren haben: kennzeichnend ist ein nur kurzer

Anstieg der Sauerstoffaufnahme, und schon vor der 10. Minute nach Therapiebeginn ist der terminale Abfall der Sauerstoffaufnahme zu sehen.

Der arterielle Blutdruck sank bei diesen Tieren auch rapide ab (vom Therapiebeginn bis 15 Minuten danach bei 3 Tieren im Mittel von 74 mm Hg auf 43 mm Hg). Wir hatten den Eindruck, als verbluteten diese Tiere in ihren eigenen Kreislauf, wenn ihnen bei vermindertem Blutvolumen die zirkulatorische Bremse einer erhöhten Viskosität genommen wird. Auch hier wäre die Frage der systematischen Uebersäuerung noch zu klären, da ja bei einer plötzlichen Eröffnung der Peripherie massiv saure Metaboliten ausgeschwemmt werden müssten. Messungen liegen bei unseren Untersuchungen in notwendiger Frequenz nicht vor. Zum zweiten besteht die Möglichkeit, dass diese Tiere trotz eines maximal gesteigerten Herzzeitvolumens keinen ausreichenden Blutdruck mehr aufrechterhalten können, was ja dann bei der verkürzten Kontaktzeit die Sauerstoffversorgung nicht zuletzt des überlasteten Herzens beeinträchtigt.

Bei den anderen 5 Tieren, die zunächst eine Volumensubstitution von $1/4$ der entzogenen Blutmenge (15 Minuten) erhielten, bevor mit der Fibrinolyse begonnen wurde, stieg die Sauerstoffaufnahme genau wie bei der Gelifundolgruppe während der ersten 20 Minuten um durchschnittlich 0,23 ml/kg/min (bei der Gelifundolgruppe waren es 0,22 ml/kg/min.).

Die Fibrinolyse bewirkt nun bei diesem Modell keine signifikante Zunahme der Sauerstoffaufnahme gegenüber der reinen Volumentherapie: 30 Minuten nach Therapiebeginn lag die Sauerstoffaufnahme dieses Kollektivs bei $11,9 \pm 0,9$, exakt dem Wert vor Beginn der Entblutung in Ruhe. Jedoch schon zu Ende der gesamten Therapie nach 60 Minuten lag die Sauerstoffaufnahme der drei noch lebenden Tiere bei $10,2 \pm 1,2$ ml/kg/min und sank dann rascher als bei der Geflündolgruppe bis zum Tode hin ab.

Der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes, der arteriellen Amplitude und der Pulsfrequenz sind in Abb. 12 dargestellt.

Die Blutdruckamplitude ist in der Zeit 20 - 40 Minuten nach Therapiebeginn hochsignifikant von den beiden anderen Gruppen verschieden (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %). Im folgenden Kapitel soll dieses Phänomen noch im Zusammenhang erörtert werden. Im Gegensatz zu den Tieren, die gleich zu Beginn der Therapie Plasmin erhalten haben, zeigt sich hier nach einem Volumenersatz kein deutlicher Blutdruckabfall mehr durch die Fibrinolyse. Der Druckverlauf im rechten Ventrikel zeigt bis zur Plasmingabe keinen Unterschied zu den übrigen Gruppen, dann jedoch sinkt der Druck (20 bis 30 Minuten nach Therapiebeginn) stark ab und bleibt bis zum Tode deutlich unter dem Ruhewert.

Ähnlich verläuft der Druck im rechten Vorhof, auch

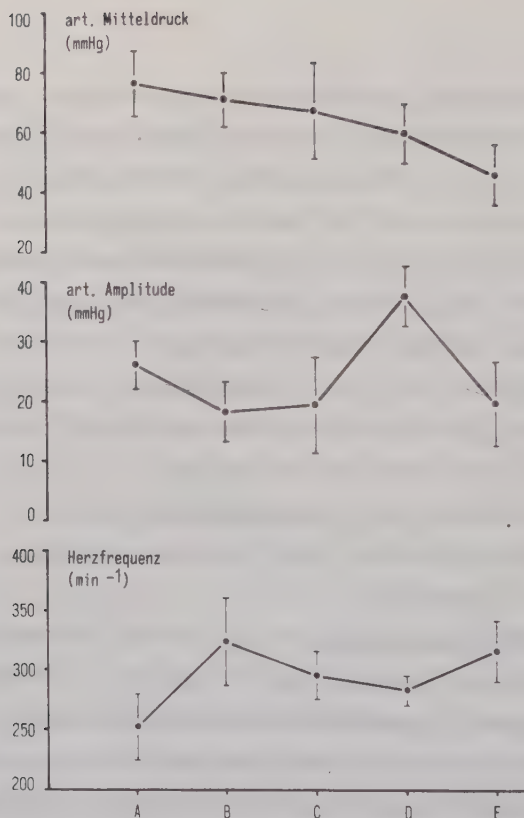


Abb. 12 Mittelwerte und Standardabweichung des arteriellen Mitteldrucks, der arteriellen Amplitude und der Herzfrequenz der Therapiegruppe mit Gelifundol und gleichzeitiger Fibrinolyse mit Plasmin. Bemerkenswert die Zunahme der Amplitude nach Plasmin.

A = Ruhe

B = Entblutungsende

C = Therapiebeginn

D = Therapieende

E = 2 Stunden nach Therapieende

hier kommt der Druckabfall mit einsetzender Plasminwirkung trotz weiterer Volumenzufuhr. Nach Infusionsende sinkt der Vornofdruck noch einmal deutlich und behält seine fallende Tendenz bis zum Tode bei.

Aus dem Verhalten der Atemfrequenz lässt sich keine Differenzierung zu den anderen Gruppen ersehen.

Die Temperaturkurve zeigt genau den gleichen Verlauf wie bei der Gelifundolgruppe.

Der Hämatokrit zeigt unter der Plasminwirkung ein anderes Verhalten als bei den übrigen Gruppen: der HK-Abfall von Therapiebeginn bis 30 Minuten später beträgt hier mehr als 10 Vol.% im Mittel, gegenüber ca. 6 Vol.% bei der Gelifundolgruppe und 4,5 Vol.% beim hochmolekularen Gelifundol. Der Wiederanstieg des HK nach Therapieende betrug hier durchschnittlich 2,7 Vol.% pro Stunde (Gelifundol: 2 Vol.% pro Stunde, Gelifundol-HM praktisch kein Anstieg).

Die Sektion ergab regelmäßig den Befund erheblicher Ergüsse von seröser Flüssigkeit in Pericard und Peritoneum. Ausserdem wurde auch stets ein ausge-dehntes Lungenödem beobachtet.

Die arteriellen und venösen Sauerstoffdrucke zeigen auch hier das gleiche Verhalten wie bei den anderen Gruppen, die maximale Sauerstoffausschöpfung fällt mit dem Therapiebeginn zusammen.

Ueber den weiteren Verlauf der arterio-venösen Differenz und des HZV konnten wir uns bei allen drei Tieren, die auch nach der vollen Therapie noch über-

lebt haben ein relativ gutes Bild machen; leider liegen die Messungen nicht dicht genug, um den zeitlichen Ablauf des HZV richtig zu verfolgen. Doch scheint die Hyperzirkulation unter der Fibrinolyse sehr viel ~~rascher~~ einzusetzen, als bei Gelifundol allein. Nach 30 Minuten Therapie lag die AVD bereits bei 50 % des Ruhewertes bzw. bei 25 % des Wertes bei Therapiebeginn. Dementsprechend lag das HZV bei der relativ hohen Sauerstoffaufnahme 30 Minuten nach Therapiebeginn um 200 % des Ruhewertes oder 6mal so hoch wie der zu Therapiebeginn gemessene Wert. Allerdings sinkt das HZV zum Therapieende trotz weiterer Volumenzufuhr auf etwa 150 % des Ruhewertes und danach fällt es weiter sehr rasch ab (eine Stunde nach Infusionsende auf etwa 70 - 90 % des Ruhewertes).

Der arterielle PCO_2 und in geringem Ausmaß auch der venöse PCO_2 zeigen bei sonst gleichem Verlauf wie sonst auch nach Therapieende ein deutliches Absinken zum Teil unter den Ruhewert.

Die gemessenen pH-Werte zeigen keinen Unterschied zu der Gelifundolgruppe. Um ein schnelleres Ausschwemmen saurer Metabolite aus der Peripherie nach der Fibrinolyse nachzuweisen, müsste der pH-Wert in kürzeren Abständen oder gar kontinuierlich gemessen werden, was bei unserer Versuchsanordnung - wie schon erwähnt - nicht möglich war.

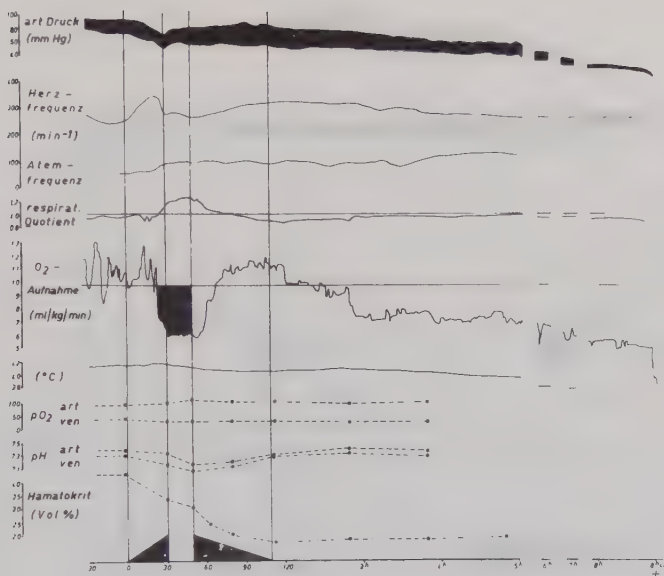


Abb. 13 Gesamtverlauf eines repräsentativen Versuches der Therapiegruppe mit Volumenersatz durch Gelifundol. Dauer des Versuches vom Entblutungsbeginn bis zum Tode 8 3/4 Stunden.

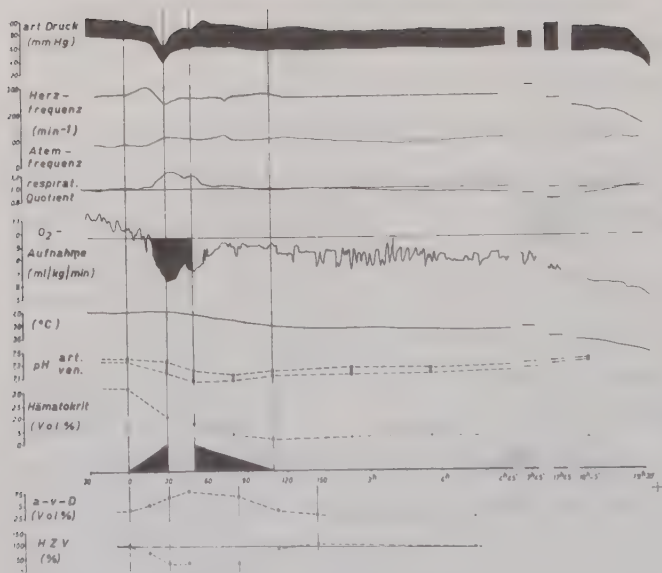


Abb. 14 Gesamtverlauf eines repräsentativen Versuches der Therapiegruppe mit Volumenersatz durch den isoonkotischen hochmolekularen Anteil des Gelifundols. Dauer des Versuches vom Entblutungsbeginn bis zum Tode 19 1/2 Std.

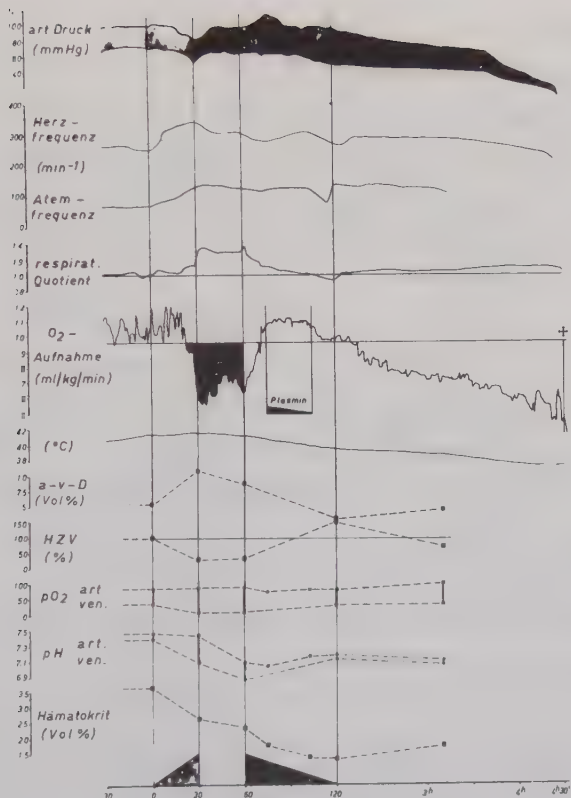


Abb. 15 Gesamtverlauf eines repräsentativen Versuches aus der Therapiegruppe mit Volumenersatz durch Gelifundol und gleichzeitiger Fibrinolyse durch aktiviertes Plasmin. Dauer des Versuches vom Entblutungsbeginn bis zum Tode 4 1/2 Stunden.

Vergleich

1) Gelifundol - Gelifundol HM

Unter der Annahme, die Therapie habe bei allen Versuchstieren in etwa dem gleichen Stadium pathophysiologischer Schädigung begonnen, ergibt der Vergleich der beiden verwendeten Volumenersatzlösungen folgendes Bild:

In der Frühphase, den ersten 20 Minuten der Therapie, vollzieht sich offensichtlich der volle Wiederanstieg der Sauerstoffaufnahme und damit die entscheidende Eröffnung der Kreislaufperipherie (Abb. 16). Die Geschwindigkeit des Anstiegs der Sauerstoffaufnahme und das Ausmaß des Anstiegs unterscheiden sich signifikant bei den beiden Therapiegruppen ($p < 0,05$) (Abb. 17).

Offensichtlich bringt das handelsübliche Gelifundol auf Grund seiner niedermolekularen Bestandteile über seine geringere Viskosität und einen ¹⁹⁸⁹zu diskutierenden Mechanismus eine schnellere und umfassendere Eröffnung der Peripherie zuwege als eine dem Gelifundol isoonkotonische hochmolekulare Lösung. Wie uns vom Herstellerwerk (FA Biotest, Ffm.) mitgeteilt wurde, habe das Gelifundol - insbesondere die niedermolekularen Anteile - die Eigenschaft, bei fallender Konzentration zu desaggregieren, was gleichbedeutend ist mit einer Veränderung der osmotischen Aktivität. Es ist nun vorstellbar, dass dieses Volumenersatzmittel wegen der beschriebenen Eigenschaft der Osmolaritätssteigerung beim Durchströmen des Kapillarbettes mehr interstitielle Flüssig-

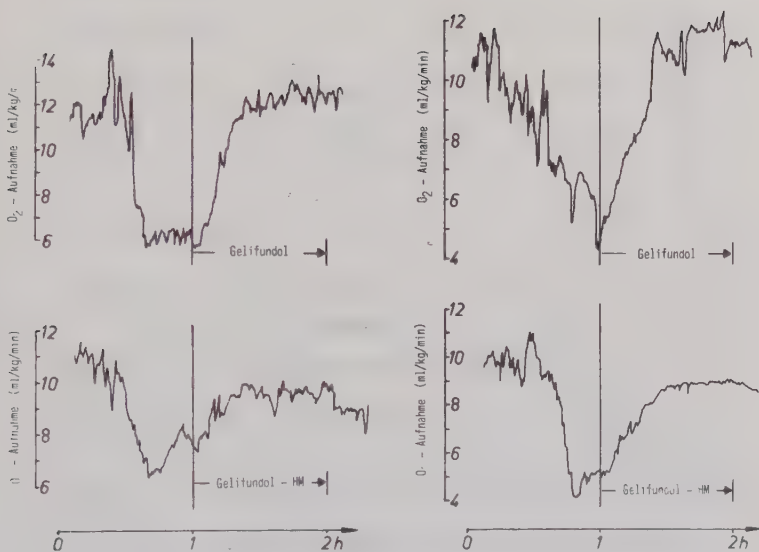


Abb. 16 Vier Originalregistrierungen der Sauerstoffaufnahme während des hämorrhagischen Schocks und des Volumenersatzes durch Gelifundol (oben) bzw. des isonkotischen hochmolekularen Anteils des Gelifundols.

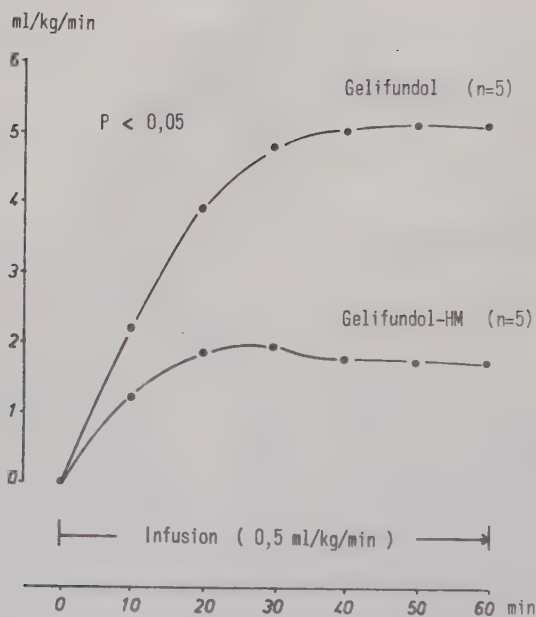


Abb. 17 Die Zunahme der Sauerstoffaufnahme im standardisierten hämorrhagischen Schock beim wachen Kaninchen ist bei Volumenersatz mit Gelifundol signifikant rascher und höher ($p < 0,05$) als bei Volumenersatz mit dem isotonischen hochmolekularen Anteil des Gelifundols.

keit ins Gefäßlumen holt als die stabilere hochmolekulare Fraktion. Damit würde bei angenommen gleichem Gefäßdurchmesser die Strömungsgeschwindigkeit erhöht und dadurch, sowie durch Verdünnung die Viskosität erheblich vermindert. Ausserdem spielt die geringere Viskosität des Gelifundols eine Rolle bei der Veränderung der Fließeigenschaften des damit verdünnten Blutes. Wieso aber drückt sich das nicht im Hämatokritverhalten aus? (Abb. 18) Hier scheint ein zweiter Mechanismus vom ersten abhängig zu sein: man vergegenwärtige sich den aktuellen Druckverlauf in der Endstrombahn bei geringem HZV und hoher peripherer Blutviskosität! Der entscheidende Druckabfall unter den blutonkotischen Druck wird schon vor oder zu Beginn der kapillaren Endstrombahn erreicht, damit ist auch die Voraussetzung zur physiologischen Volumensubstitution aus dem extravasalen Raum gegeben, der ja auch in den vorliegenden Untersuchungen vor der Therapie regelmäßig beobachtet wurde. Erhöht man aber nach dem oben beschriebenen Mechanismus die kapillare Durchflusssgeschwindigkeit und senkt die Viskosität, so verlagert sich der kritische Punkt des Kapillardruckes erheblich gegen das Ende der Kapillaren hin, unter der Voraussetzung, dass eine adäquate Regulationsfähigkeit der Arteriolen und Venolen nicht mehr gegeben ist. Damit wird jedoch auch den niedermolekularen Teilen, die kurz zuvor bei anderen Austauschverhältnissen noch Volumen in den Kreislauf gebracht haben, Gelegenheit gegeben, sich zusammen mit

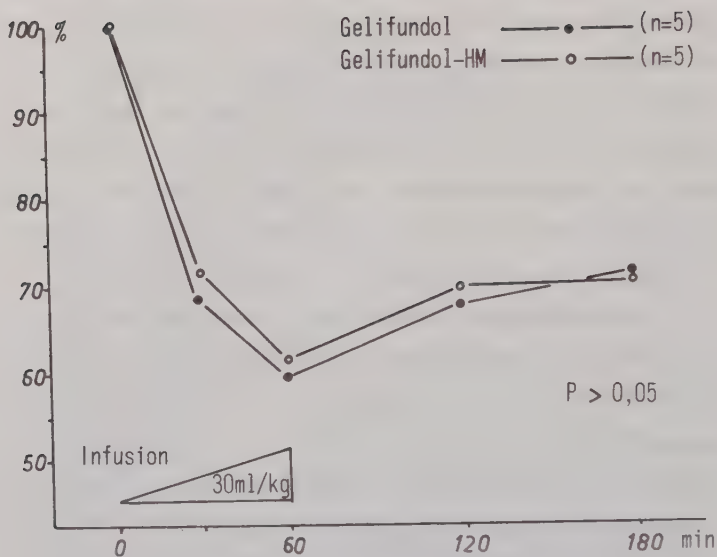
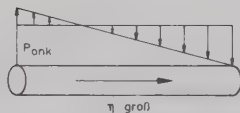


Abb. 18 Der Verlauf des Hämatokritwertes der beiden Volumen-ersatzgruppen mit Gelifundol bzw. dessen hochmolekulare Fraktion. Der Wert bei Therapiebeginn wurde als Ausgangswert (100%) gerechnet. Die Hämatokritwerte der beiden Gruppen laufen praktisch parallel, es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Volumenwirkung.

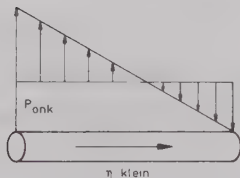
der begleitenden Flüssigkeit mit dem extravasalen Raum ins Gleichgewicht zu setzen. Der Kreislauf verliert also durch die normalisierte Zirkulation wieder das Volumen, das ihn zuvor erst in Gang gebracht hatte! In der HK-Bilanz erscheint dieses Volumen dann eben nicht! Es sei darauf hingewiesen, dass dies nur theoretische Überlegungen sind, die eines unmittelbaren Beweises entbehren.

1 Hohe Viskosität



Überwiegend
Einstrom von
interstitieller
Flüssigkeit in
die Kapillare

2 Niedere Viskosität



Überwiegend
Ausstrom von
intra-vascularer
Flüssigkeit in
das Interstitium

Uns erscheint dies eine mögliche Erklärung für den signifikanten Wirkungsunterschied der beiden Substanzen in der Anfangsphase, zumal ja auch der weitere Verlauf

für einen solchen Mechanismus spricht. Nach Ende der Infusionstherapie laufen dann nämlich die HK-Werte auseinander. Während der Hämatokrit bei der Gelifundol-HM-Gruppe nur in der ersten Stunde nach Infusionsende in etwa 1 Vol.% ansteigt und dann über sehr lange Zeit konstant bleibt, verlieren die Tiere der Gelifundolgruppe kontinuierlich weiter Volumen, der HK steigt um ca. 2 Vol.% pro Stunde an. Der Grund hierfür muss in der Verteilung der Molekülgrößen beider Volumenersatzmittel gesucht werden, denn eine deutliche stärkere hypoxische Schädigung der Kapillarwand bei der Gelifundolgruppe im Gegensatz zur 2. Therapiegruppe ist nicht anzunehmen, im Gegenteil, der schnellere Anstieg der Sauerstoffaufnahme zeigt auch eine schnellere Beendigung der Hypoxie in der Peripherie an. Es sind also weiterhin die Moleküle unter der onkotisch wirksamen Größe von ca. 20 000 MG, die mit ihrer Hydrathülle das intravasale Volumen nach und nach verlassen, ausgeschieden werden oder sich mit dem extravasalen Raum ins Gleichgewicht setzen.

Interessant ist auch noch das Phänomen des massiven Lungenödems bei den spät gestorbenen Tieren der Gelifundolgruppe. Wie wir aus anderen Untersuchungen wissen (BERNDT und DITTER), macht bei normalen Kreislaufverhältnissen ein isovolämischer Austausch mit Gelifundol in der gleichen Größenordnung kein Lungenödem. Andererseits ist die Lunge das einzige Organ, das unter einer kreislaufbedingten Hypoxie - per definitionem schon - primär keine Einschränkung des oxydativen Stoff-

wechsels hinzunehmen braucht. Es muss also eine sekundäre Noxe hinzukommen, die u.a. in der schweren Azidose zu sehen ist, um dem Druck nicht onkotisch gebundener Flüssigkeit nicht mehr standhalten zu können. (Hier liegt auch das Problem der Da-Nang-Lunge und eine Erklärung für das Lungenödem bei normo- oder sogar hypovolämischen Verhältnissen im schweren Endotoxinschock.) Auch das Ausmaß der maximalen Azidose durch die schnelle Ausschwemmung saurer Metaboliten bei der Wiedereröffnung der Peripherie durch z.B. Gelifuncol müsste - wie schon erwähnt - noch genauer erforscht werden.

Welche Bedeutung für die Klinik könnte die in unserem Modell nachgewiesene unterschiedliche physiologische Wirksamkeit der beiden verwandten Volumenersatzmittel haben?

Wie aufgezeigt wurde, ist es a) bedeutsam, die im hypovolämischen Schock kreislaufbedingte Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff schnellstmöglich zu beheben, um eine irreversible Schädigung lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn (u.Lunge) durch die sekundären Noxen im pathophysiologischen Geschehen zu verhindern. Allerdings darf b) die Art und Geschwindigkeit dieses Eingreifens nicht eben diese sekundären Noxen verstärken oder unter den spezifischen pathophysiologischen Bedingungen zusätzliche Schäden setzen.

Nach unseren tierexperimentellen standardisierten Untersuchungen wäre also für entsprechende schwere hypo-

volämische Schockzustände in der Klinik folgende Forderung an ein Volumenersatzmittel zu stellen:

- 1) Volle onkotische Wirksamkeit (= geringer Anteil von Kolloid mit MG unter 20 000)
- 2) geringstmögliche Viskosität und
3. eine gute Pufferkapazität zur sofortigen Bekämpfung der Azidose.

Gelifundol-HM besaß die erste Eigenschaft, Gelifundol kommt der zweiten nahe. Die Abpufferung der Azidose müsste zur Therapie der ersten Minute gehören als Therapie der sekundären Noxe, genauso wie der Volumenersatz eine Beseitigung der primären Noxe, also der auslösenden Ursache darstellt.

Eine weitere Frage, nämlich die der intravasalen Gerinnung soll im folgenden Kapitel berührt werden.

2) Gelifundol - Gelifundol und Fibrinolyse durch Plasmin

Es ist bekannt, dass eine Verminderung des Herzleistungsvolumens unter ein kritisches Maß beim wachen und vegetativ regulierten Organismus zur Zentralisation (DUESBERG u. SCHROEDER) führt, also zur Ausschnaltung möglichst großer Perfusionsgebiete. Dabei kommt es bei Strömungsverlangsamung zum "skimming" von Plasma und korpuskulären Blutbestandteilen und über eine Aggregation von Erythrozyten zur Viskositätserhöhung, die zur Stase führen kann. Durch das Freiwerden von Gerinnungsaktivatoren aus hypoxisch geschädigtem Gewebe und Gefäßwänden und durch ihren verminderten Abtransport infolge der gestörten Zirkulation kommt es zur Aktivierung der Blutgerinnung mit intravasalen Fibrinablagerungen. Reaktiv wird selbstverständlich auch die Fibrinolyse aktiviert, wobei das Gleichgewicht bis hin zum Verbrauch auf Seiten der Gerinnung liegt. (LASCH und Mitarb.).

Wie NEUHOF gezeigt hat, wird das fatale Geschehen im hämorrhagischen Schock durch Hemmung der reaktiven Fibrinolyse (durch Epsilon-Aminocapronsäure) signifikant beschleunigt, während die Heparinisierung des Versuchstieres seine Überlebenschancen beträchtlich ernöt und in jedem Falle seine Toleranz für eine ungenügende Gewebsperfusion (Ausmaß des Sauerstoffdefizits) deutlich vergrößert.

In unserem Modell sollte nun geklärt werden, ob eine

zusätzliche Fibrinolysetherapie einen über die Volumensubstitution hinausgehenden Effekt habe und wenn, ob ein solcher die Therapie verbessern würde.

Wie beschrieben, besteht kein signifikanter Unterschied in der Geschwindigkeit mit der die Sauerstoffaufnahme nach der Plasmingabe zunimmt, Auch die Höhe der Sauerstoffaufnahme unter der Therapie unterscheidet sich zunächst kaum von der der Gelifundolgruppe. Da die Bedingungen bis zur 15. Minute identisch mit denen der Gelifundolgruppe waren, lässt sich sagen, dass die Fibrinolyse für die Wiedereröffnung der Kreislauf-peripherie nach Ersatz von 25 % des entzogenen Volumens keine signifikante Verbesserung mehr zeigt d.h., es werden dann praktisch keine Gewebsbezirke mehr zusätzlich eröffnet.

Ein anderes Phänomen jedoch unterscheidet diese Gruppe signifikant von den beiden reinen Volumenersatzgruppen: die deutliche Erhöhung der arteriellen Amplitude zum Anfang der Plasmingabe. Diese Amplitudensteigerung ist ein Hinweis auf die extreme Verminderung der Blutviskosität und damit des peripheren Widerstandes. Das HZV wird massiv erhöht (nach unseren Berechnungen auf 200 % des Ruhewertes).

Dabei steigt der Druck im rechten Ventrikel und Vorhof nicht an, sondern sinkt im Gegenteil deutlich ab. Der venöse Rückstrom scheint also langsamer zuzunehmen als das cardiale Auswurfvolumen. Der Grund für dieses Verhalten dürfte in einer schnellen und starken Senkung des gesamten peripheren Widerstandes infolge einer

übermäßigen Eröffnung vorher durch Fibrinablagerungen und sludge verschlossener Gefäßbezirke zu sehen sein.

Während bei Schockbeginn die regulative Vasokonstriktion und die Frequenzerhöhung als physiologische Antwort auf die Hypovolämie im Vordergrund stehen, kommen bald je nach Ausmaß der Noxe schwerere Veränderungen zustande, die neben anderem auch unter dem Aspekt der Blutdruckerhaltung und Zentralisation zu betrachten sind: Wir meinen die disseminierte intravasale Gerinnung. Wie MAMMEN u. andere (Mikrozirkulation und Hämostase im Schock) gezeigt haben, ist die Acidose ein entscheidender Faktor für die Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes in Richtung Gerinnung. Auf der Ebene der Mikrozirkulation gesehen ist die vaso-konstriktorisch bedingte Minderversorgung verschiedener Gefäßgebiete mit Sauerstoff Ursache für die zunächst lokale Acidose, die ihrerseits die intravasale Gerinnung eben dort mit in Gang bringt, wobei eine rasche Beendigung der Minderperfusion wegen des geringen HZV-Angebots im progressiven Schock nicht möglich ist. Im Endeffekt resultiert also - (im Gegensatz zur lokalen Acidose durch Muskelarbeit bei steigerungsfähigem HZV bzw. willkürlich beendbarer anaerober Glycolyse durch Reduktion der Arbeitsleistung)- im hypovolämischen Schock eine widerstandserhaltende Perfusionsbremse durch die intravasale Gerinnung trotz des acidosebedingten Tonusverlustes der druckregulierenden peripheren Gefäßabschnitte.

Der zeitweilige biologische Vorteil der DIG liegt auf der Hand: Das finale Kreislaufversagen wird verzögert und die Zentralisation unterstützt. Ein geringes HZV erlaubt dem Herzen somit eine längere Ueberlebenszeit und ein einigermaßen erhaltener zentraler Blutdruck garantiert noch die Funktionserhaltung des ZNS. Allerdings muss dieser Zwischenzustand ohne Therapie dann fatal enden, wenn es dem Organismus nicht mehr möglich ist, das Herzzeitvolumen zu erhöhen und gleichzeitig die Acidose allmählich wieder auszugleichen.

In unserem Schockmodell haben wir erst in einer sehr fortgeschrittenen, ohne Therapie sicher irreversiblen Schockphase mit ganz ausgeprägter Acidose eine einseitige "Therapie" ohne Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts vorgenommen. Die durch die Fibrinolyse bei solcher Acidose nunmehr praktisch völlig ungebremste periphere Zirkulation bewirkt eine größtmögliche Steigerung des HZV, was einen gewaltigen Stress für das acidosebelastete Herz darstellt. Zugleich erfolgt aber noch durch die Eröffnung der Kreislaufperipherie zusätzlich eine massive und rasche Ausschwemmung saurer Metaboliten. In dieser Situation muß es sehr bald zum myogenen oder excitatorischen Herzversagen kommen.

Diese tierexperimentellen Befunde können auf eine Gefahr der Fibrinolyse in extremen klinischen Situationen hindeuten, stehen jedoch keineswegs im Widerspruch zu der klinischen Erfahrung, dass die Fibrinolyse im Schock

ein außerordentlich erfolgreiches Mittel ist, die Mikrozirkulation ohne wesentliche Erhöhung der Druckvolumenarbeit des Herzens zu verbessern, wenn eine sorgsame Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts gewährleistet ist (SCHMUTZLER).

Ein weiterer Nachteil der Fibrinolyse unter unseren experimentellen Bedingungen liegt wohl in der Zerstörung einer gewissen sekundären Gefäßabdichtung, denn der Flüssigkeitsverlust aus dem Gefäßsystem ist nach kürzerer Zeit intensiver ausgeprägt als bei der Gelifundolgruppe. Sogar die Tiere, die nicht den gesamten Volumenersatz erlebt haben, zeigten autoptisch seröse Ergüsse in den Körperhöhlen und Lungenödem.

Die deutlich kürzere Ueberlebenszeit und größere Kreislaufabilität dieser Tiere gegenüber der Gelifundolgruppe läßt sich also aus dem sehr hohen HZV bei abnehmender Sauerstoffversorgung (Lungenödem) hinreichend erklären. Unter diesen extremen Bedingungen der massiven Schädigung im Schock mit ausgeprägter Acidose scheint die direkte Fibrinolyse die günstige Wirkung des Volumenersatzes wieder zunichte zu machen.

Bei schweren hämorrhagischen Schockzuständen gilt es also offensichtlich, die verschlossene Kreislaufperipherie schnell, aber doch schonend wieder zu eröffnen und eine ausreichende Blutviskosität als einzige Bremse wider allzu belastende Hyperzirkulation zu erhalten, sowie eine genaue Therapie des Säure-Basen-Haushalts durchzuführen.

Das vorliegende Modell erscheint gut geeignet, vergleichende Untersuchungen in beliebigen Stadien des hämorrhagischen Schocks zur Pathophysiologie und Therapie anzustellen.

Zusammenfassung

Am Modell des hämorrhagischen Schocks beim wachen Kaninchen wurde anhand der kontinuierlich gemessenen Sauerstoffaufnahme die Wirkung zweier verwandter Volumenersatzmittel sowie Volumenersatz und gleichzeitige Fibrinolyse mit Plasmin untersucht.

Bei der Kontrollgruppe zeigte sich eine große Konstanz des nach standardisierter Blutentnahme bis zum Tode eingegangenen Sauerstoffdefizits, wenn dieses von einem festgelegten Grenzwert aus integriert wurde, und zwar unabhängig von der Dauer des Schockverlaufs.

Als Therapiebeginn der folgenden Gruppen wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem 65 % des mittleren Sauerstoffdefizits der Kontrollgruppe erreicht wurde.

Der Wiederanstieg der Sauerstoffaufnahme (als Parameter für die Eröffnung der Kreislaufperipherie) erfolgte unter Volumenersatz mit Gelifundol signifikant schneller als unter Volumenersatz mit einer ebenfalls isoonkotischen Lösung des hochmolekularen Anteils des Gelifundols mit einem Molekulargewicht ab etwa 20 000. Die Ueberlebenszeit nach Therapiebeginn allerdings ist nach dem hochmolekularen Volumenersatz durch die größere intravasale Verweildauer deutlich länger.

Eine Fibrinolysetherapie mit aktiviertem Plasmin zusätzlich zur Volumensubstitution mit Gelifundol

ergibt keinen schnelleren Wiederanstieg der Sauerstoffaufnahme, aber eine deutlich kürzere Ueberlebenszeit gegenüber dem alleinigen Volumenersatz, wobei die unterlassene Korrektur des Säure-Basen-Haushalts ursächlich hierfür verantwortlich gemacht werden muß.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- BARTELS, H. und H. HARMS : Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren.
Pflügers Archiv Bd. 268 S. 334-365 (1959)
- BERK, J.L., J.F. HAGEN, W.H. BEYER and R. NIAZMAND : The effect of epinephrine on arteriovenous shunts in the pathogenesis of shock.
Surg. Gynec. Obstet. 124 : 347, (1967)
- BETKE, K. und W. SAVELSBERG : Labor-Methoden des Praktischen Arztes. E. Merk - Darmstadt (1967)
- BETZ, E., D.H. INGVAR, N.A. LASSEN and F.W. SCHMAHL : Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance.
Acta physiol. scand. 67 : 1 (1966)
- BRODER, A. and M.H. WEIL : Excess lactate :an index of irreversibility of shock in human patients.
Science 143 : 1457 (1964)
- BRÜNER, H. und K.H. BUTZENGEIGER : Über experimentelle Änderungen der Blutmenge. II (Das Verhalten des Gasstoffwechsels bei Entblutung)
Arch. Kreislaufforsch. 6: 34 (1940)
- BUCHBORN, E. : Schock und Kollaps aus : Handbuch der Inneren Medizin. Springer-Verlag Berlin (1960)
- CORDAY, E. and J.H. WILLIAMS : Effect of shock and of vasopressor drugs on the regional circulation of the brain, heart, kidney and liver.
Amer. J. Med. 29 : 228 (1960)
- DAVIS, R.B. : Shock and allied forms of circulatory failure.
Green and Stratton , New York (1949).
- DUESBERG, R. und W. SCHROEDER, : Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände
S. Hirzel - Verlag Leipzig (1944)
- FINE, J., H. FRANK, F. SCHWEINBURG, S. JAKOB and T. GORDON : The bacterial factor in traumatic shock.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 55 : 429 (1952)
- FINE, J. : Current status of the problem of traumatic shock.
Surg. Gynec. Obstet. 120 : 537 (1965)

- FINKLER, D. : Über den Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit und Menge des Blutes auf die thierische Verbrennung
Pflügers Arch. 10 : 368 (1875)
- GELIN, L.-E. : Hämostheologische Veränderungen bei Trauma.
Bibl. haemat. 16: 67 (1963)
- GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS : Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. 271 : 431 (1960)
- GOLLWITZER-MEIER : Die hämodynamische Wirkung akuter Veränderungen der Blutmenge bei verschiedenen Gefäßreaktionen.
Pflügers Arch. 218 : 586 (1928)
- GÜRBER : Über den Einfluß großer Blutverluste auf den respiratorischen Stoffwechsel.
Münch. med. Wschr. 39. Jg., Nr. 23 : 416 (1892)
- GUYTON, A.C. and J.W. CROWELL : Dynamics of the heart in shock.
Fed. Proc. 20(9) : 51 (1961)
- HARZINS, H.N. : Recent advances in the study and management of traumatic shock.
Surgery 9 : 231 (1941)
- HUCKABEE, W.E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism
J. clin. Invest. 37 : 244 (1958)
- ILLIG, L. : Capillar "Contractilität", Capillar "Sphinkter" und "Zentralkanäle" ("A.-V.-Bridges").
Klin.Wschr. 35 : 7 (1957)
- ISSELHARD, W. : Akuter Sauerstoffmangel und Wiederbelebung.
Dtsch. med. Wschr. 90(8) : 349 (1965)
- KIRCHNER, E. : Zur Therapie der beginnenden und fixierten Zentralisation des Kreislaufes mit Hydergin
Bruns' Beitr.klin.Chir. 203(4) : 462 (1961)
- KNUTTGEN, H.G. : Oxygen debt, lactate pyruvate, and excess lactate after muscular work.
J. appl. Physiol. 17 : 639 (1962)
- KROGH, A. : The anatomy and physiology of capillaries.
Yale University Press. New Haven (1929)

- LAMSON, P.D. and W.E. DE TURK : Studies on shock induced by hemorrhage. XI. A method for the accurate control of blood pressure.
J. Pharmacol. exp. Ther. 83 : 250 (1945)
- LE DRAN, H.F. : A treatise, or reflections drawn from practice on gunshot wounds.
Clarke . London (1743)
- LUKJANOW, S. : Ueber die Aufnahme von Sauerstoff bei erhöhtem Procentgehalt desselben in der Luft.
Hoppe-Seilers Z. Phys. Chem. 8 : 313 (1884)
- LUNDGREN, O., J. LUNDVALL and St. MELLANDER : Range of sympathetic discharge and reflex vascular adjustments in skeletal muscle during hemorrhagic hypotension.
Acta physiol. scand. 62 : 380 (1964)
- MacLEAN, L.D. : Hemodynamic and metabolic responses to septic shock.
International Symposium on metabolic Changes in Shock. Freiburg/Breisgau (1969)
- MELLANDER, S. and D.H. LEWIS : Effect of hemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle
Circulat. Res. 13 : 105 (1963)
- NEUHOF, H. und E. GLASER : Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus im Schock bei Tier und Mensch.
Ver. dtisch. Ges. inn. Med. 75 : 383 (1969)
- NEUHOF, H. : Habilitationsschrift Gießen (1970)
- PERETZ, D.I., M. MCGREGOR and J.B. DOSSETOR : Lacticacidosis; a clinically significant aspect of shock.
Canad. med. Ass. J. 90 : 673 (1964)
- REULEN, H.J. : Energy metabolism and fluid shifts in the brain during shock.
Int. Symp. on Metabol. Changes in Shock.
Freiburg/Breisgau Germany (1969)
- RITTMAYER, F. : Diskussionsbemerkung in : Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. S. 65
Georg Thieme -Verlag . Stuttgart (1966)
- RUSH, B.F., J.C. ROSENBERG and F. C. SPENCER : Changes in oxygen consumption in shock : correlation with other known parameters.
J. surg. Res. 5 : 252 (1965)

- RUSHMER, R.F., R.L. VAN CITTERS und D.L. FRANKLIN : Definition und Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks. in: Schock, Pathogenese und Therapie Springer - Verlag . Berlin (1962)
- SAILER, F.X. : Habilitationsschrift . Gießen (1969)
- SCHMUTZLER, R., H. NEUHOF und H.G. LASCH : Die Fibrinolysebehandlung im Schock. Med. Welt 29 : 30 (1971)
- SIEGEL, J.H., M. GREENSPAN and L.R.M. DEL GUERCIO : Abnormal vascular tone, defective oxygen transport, and myocardial failure in human septic shock. Ann. Surg. 165 : 504 (1967)
- SCHLOMOVITZ, B.H., E. RONZONE and H.H. SCHLOMOWITZ : Oxygen consumption during repeated slight hemorrhages. Amer. J. Physiol. 69 : 465 (1924)
- SCHMIDT, H.D. und J. SCHMIER : Schock durch akute Verminderung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 291'- 34 (1966)
- SCHMIDT, H.D. : Experimenteller Nachweis der entscheidenden Bedeutung der Gewebshypoxidose im Schock. Habilitationsschrift . Heidelberg (1969)
- SCHNEIDER, M. : Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen Bibl. Haemat. (Karger) 16 : 10 (1963)
- THAUER, R. und K. WETZLER : Ergebnisse von Kreislaufuntersuchungen am Hund ohne Narkose (Normalbereich von Blutdruck, Schlag- und Minutenvolumen; Einflüsse von Beruhigung und Erregung; Lageänderung, Nahrungsaufnahme und Narkose). Arch. KreislForsch. 12 : 125 (1943)
- WANG, H. and R.L.KATZ : Effects of changes in coronary blood pH on the heart. Circulat. Res. 17 : 114 (1965)
- WEBER, O. : Die Gewebeerkrankungen im Allgemeinen und ihre Rückwirkung auf den Gesamtorganismus. Handb. d. Chir. v. Pitha u. Billroth 1 : 426 (1865)
- WEIL, M.H. : Lactate and pyruvate during shock. Intern. Symp. on Metabolic Changes in Shock. Freiburg/Breisgau (1969)

- WERLE, J.M., R.S. COSBY and C.J. WIGGERS : Observations on hemorrhagic hypotension and hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. 136 :401 (1942)
- WIGGERS, C.J. : Physiology of shock. Harvard Univ. Press (1950)
- ZBOROWSKA-SLUIS, D.T. and J.B. DOSSETOR : Hyperlactacidemia of hyperventilation. J. appl. Physiol. 22 : 746 (1967)
- ZWEIFACH, B.W., B.F. LOWENSTEIN and R. CHAMBERS : Responses of blood capillaries to acute hemorrhage in the rat. Amer. J. Physiol. 142 : _o (1944)

Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch danken wir für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Ganz herzlich danken wir Herrn Prof. Dr. H. Neuhof für die Bereitstellung der Arbeitsplätze in seinem Labor, seine unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, viele anregende Diskussionen und vor allem für seine Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse.

Für die technische Hilfe bei der Versuchsausführung und der Auswertung der Ergebnisse bedanken wir uns bei Herrn H. Michnacz.

Lebenslauf

Am 6. Mai 1946 wurde ich als viertes Kind des Chemikers Dr. Rudolf Wolf und seiner Ehefrau Gertrud Wolf, geb. Dietrich in Gießen/Lahn geboren. Von 1952 bis 1956 besuchte ich in Grünberg/Oberhessen die Grundschule, anschließend bis 1958 die Leibniz - Schule in Frankfurt-Höchst. Danach ging ich in das altsprachliche Lessing-Gymnasium in Frankfurt/Main, das ich im Februar 1965 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Zum Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt. Nach dem Vorphysikum im März 1966 studierte ich an der Justus Liebig Universität in Gießen weiter, wo ich im Juli 1967 das Physikum bestand. Die beiden ersten klinischen Semester hörte ich an der Universität in Bern/Schweiz und kehrte zum Wintersemester 1968/69 nach Gießen zurück. Hier schloß ich im Januar 1971 das Staatsexamen ab.

Nach einer Studienreise durch Südamerika arbeitete ich ab Juni 1971 als Medizinalassistent in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik in Gießen.

Gießen, im August 1972

Lebenslauf

Am 27. Juni 1940 wurde ich als Tochter des Offiziers Ernst Rohtermundt und seiner Ehefrau Ilse Rohtermundt, geb. Michel in Stettin geboren.

Von 1946 bis 1954 besuchte ich in Falkenthal die Grundschule, anschließend die Pädagogische Fachschule für Kindergärtnerinnen in Dessau, die ich mit dem Staatsexamenszeugnis 1957 verließ. Bis 1964 arbeitete ich als Kindergärtnerin; während dieser Zeit bestand ich an der Abendoberschule in Oranienburg das Abitur.

Nach einem "praktischen Jahr" an der Augenklinik der Charité in Berlin immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1965 an der Humboldt-Universität in Berlin. Dort studierte ich nach bestandenem Physikum noch ein klinisches Semester. Im August 1968 flüchtete ich in die Bundesrepublik und studierte bis 1971 an der Justus Liebig-Universität in Gießen. Im Sommersemester 1971 legte ich dort das Staatsexamen ab. Im gleichen Jahr heiratete ich den Diplomphysiker Uwe Schlegel.

Gießen, im August 1972

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449